



# भारत का राजपत्र The Gazette of India

असाधारण  
EXTRAORDINARY

भाग II—खण्ड 3—खण्ड (I)  
PART II—Section 3—Sub-section (I)

प्राधिकार से प्रकाशित  
PUBLISHED BY AUTHORITY

सं० 604] नई दिल्ली, सोमवार, नवम्बर 20, 1989/कार्तिक 29, 1911  
No. 604] NEW DELHI, MONDAY, NOVEMBER 20, 1989/KARTIKA 29, 1911

इस भाग में भिन्न पृष्ठ संख्या दी जाती है जिससे कि यह अलग संकलन के रूप में  
रखा जा सके

Separate Paging is given to this Part in order that it may be filed as a  
separate compilation

स्वास्थ्य और परिवार कल्याण मंत्रालय  
(स्वास्थ्य विभाग)

अधिसूचना

नई दिल्ली, 20 नवंबर, 1989

मा.का.नि. 1017. (अ) ---श्रीषधि और प्रमाणन सामग्री नियम, 1945  
का और संशोधन करने के लिए कतिपय नियमों का निम्नलिखित प्राप्ति  
जिसे केन्द्रीय सरकार श्रीषधि और प्रमाणन सामग्री अधिनियम, 1940  
(1940 का 23) की धारा 12 और 33 द्वारा प्रवृत्त शक्तियों का प्रयोग  
करते हुए, श्रीषधि तकनीकी मलाहकार बोर्ड में परामर्श करने के पश्चात्  
बनाने की प्रस्थापना करती है, उक्त धाराओं की अपेक्षातुसार ऐसे सभी  
व्यक्तियों की जानकारी के लिए प्रकाशित किया जाता है जिनके इससे  
प्रभावित होने की सम्भावना है और इसके द्वारा यह सूचना दी जाती है  
कि उक्त नियमों पर उस तारीख से जिस तारीख को उस राजपत्र की  
प्रतिया, जिसमें यह अधिसूचना प्रकाशित की जाती है जन्ता को उपलब्ध  
करा दी जाती है तीस दिन की अवधि की समाप्ति पर या उसके पश्चात्  
विचार किया जाएगा।

केन्द्रीय सरकार, उक्त प्राप्ति नियमों के बारे में ऐसे किसी मामले को  
और सुझावों पर, जो पूर्वोक्त तीस दिन की अवधि की समाप्ति से पूर्व  
किसी व्यक्ति से प्राप्त होंगे, विचार करेगी।

प्राप्त नियम

1. इन नियमों का गृहीत नाम श्रीषधि और प्रमाणन सामग्री (संशोधन)  
नियम 1988 है।

2. श्रीषधि और प्रमाणन सामग्री नियम 1915 की अनुसूची च(1)  
भाग 1 में--(i) "अ" शीर्षक के अधीन "जीवाणु" शब्दों के  
उत्पादन को लागू उपबंध (7) पैरा 3 में, प्रविष्टि 6 के पश्चात्  
निम्नलिखित प्रविष्टियां अन्तःस्थापित की जाएगी, अर्थात् --

"1 बहुघटक क्लास्ट्रिडियल बैक्टीरिया।

"8 रक्तोन्मासी सैप्टिकेमिया बैक्टीरिया फिटकारी में अभिविधित"

(ख) विनियम के अधीन, "एन्ट्रैक्स स्पोर बैक्टीरिया (जीवाणु)",

(i) पैरा 4 में मानक (छ) के स्थान पर निम्नलिखित रखा जाएगा,  
अर्थात् --

"(छ) जीवाणु गणना--जब बैक्टीरिया उपयुक्त माध्यम पर प्लेटिंग  
की जाये तो प्रत्येक पण्डु छुराक में एक करोड़ जीवाणु स्पोर और  
प्रत्येक सेट-छुराक में 50 लाख स्पोर दिखाई पड़े।"

(ii) पैरा 6 के स्थान पर, निम्नलिखित रखा जाएगा, अर्थात् :—

“(6) अवसान की तारीख—वैक्सिन की शक्ति के अवसान की तारीख विनिर्माण की तारीख से दो वर्ष से अधिक नहीं होगी। यदि 40 सें. ग्रेड के संतप्त रखी जाए, और छह मास में अधिक नहीं होगी। यदि फोटरी की ऊष्मा पर रखी जाए”,

(ग) अन्त में निम्नलिखित विनिर्बंध और प्रविष्टियां अन्तःस्थापित की जाएंगी, अर्थात् :—

“बहुवटक क्लोस्ट्रिडियम वैक्सिन

1 पर्यायवाची—क्लोस्ट्रिडियम पर—फिन्जीन्स टाइप “ग” और “घ”, “ग”। सैप्टिकम और गांभीरिमिटिणस का संयुक्त अनाकल्पर।

2 परिभाषा—यह चार उष्ण एंटीजनी घटकों से मिलकर बनती है जिनमें ग 1, पर फिन्जीन्स टाइप “घ”, ग 1 टाक्साइड (आविषाष) अन्तर्निष्ठ है। पर—फिन्जीन्स टाइप ग, ग 1 प्रोडिमिटिणस और ग 1, सैप्टिकम जिन्हें द्विगुणामक शक्ति में तैयार किया जाता है और तब ऐसे अनुपात में मिलाया जाता है जो वैक्सिन किए गए भेड़ों में वैक्सिन में समाधिष्ट प्रत्येक एंटीजन के विरुद्ध पर्याप्त एंटीटाक्सिन प्रतिक्रिया उत्पन्न करे।

3 विनिर्माण—उपरोक्त प्रमेद पृथक रूप से उपयुक्त तरल माध्यमों में ऐसी अवस्थाओं के अधीन बनाए जाते हैं जिससे अधिकतम टाक्सिन उत्पादन सुनिश्चित हो जाए। इन संघर्षों की शुद्धता और आविषगुता के लिए चूहों में जांच की जाती है। विप्लेविन श्रेणी के कार्मेन्सिहाइड आई पी की घोल की 0.5 प्रतिशत अंतिम सांद्रण में मिला दी जाती है और पारसाइड संघर्ष 370 सेंटीग्रेड पर तब तक रखा जाता है जब तक कि उत्पाद अनुर्वर और निराविष न हो जाए। 10 प्रतिशत रसायन और पी. एच. 6.0 तक समायोजित का अंतिम संकेन्द्रण प्राप्त करने के लिए आसक्ति जल में अत्युमिनीयम क्लोराइड का 20 प्रतिशत घोल मिला कर कार्मालाइड प्रति संघर्ष (एनाकल्पर) तैयार किया जाता है। अवसाधित आविषाष (मेडिमेट टाक्साइड) का पुनर्निर्माण नार्मल सैलाइन में इनके मूल प्रबलता के आधे में किया जाता है।

#### 4 मानक

(क) विवरण—यह पूर्ण रूप से कपित किए जाने पर एक श्वेत तरल पदार्थ है जिसमें निलजित मृत जीवाणु और टाक्साइड अन्तर्निष्ठ हैं।

(ख) पहचान—जब ग्रहणशील पशुओं में अंतः क्षिप्त किया जाए तो वह ग 1 पर—फिन्जीन्स टाइप घ और ग के विरुद्ध एपसिलान और बीटा एंटीटाक्सिन को उत्पादन को उद्दीप्त करता है और सी 1 सैप्टिकम और ग 1 प्रोडिमिटिणस के टाक्सिन के विरुद्ध एंटी-टाक्सिन को भी उद्दीप्त करता है।

(ग) अनुर्वरता परीक्षण—“जीवाणुज्य वैक्सिन” विषयक साधारण विनिर्बंध में उल्लिखित अनुर्वरता की जांच के अनुसार है।

(घ) सुरक्षा परीक्षा—उत्पाद के 10 मिलि एम सी का टीका चार भेड़ों में से प्रत्येक को लगा दिया जाता है और सात दिनों तक इन पर उनके दौरान वे पशु कोई स्थानीय या सर्वांगीण संघर्ष प्रतिक्रिया प्रकट नहीं करेंगे, निगरानी की जाती है।

(ङ) शक्ति परीक्षण—आठ भेड़ों में से प्रत्येक को, 21 दिन के अवतराल पर एम सी टी के रू. दो मात्रा दे दी जाती है और दसवें दिन द्वितीय संरोपण के पश्चात् उनका उक्त टीका में समाधिष्ट प्रत्येक एंटीजन के विरुद्ध प्रतिआविष (उन्टी टाक्सिन) अनुमाप निर्धारित करने के लिए सीरम सकलन करने के लिए लिया जायेगा। संरोपणात् सीरम में एपसिलान और ग-1 पर फिन्जीन्स के बीटा एंटी-टाक्सिन का 2 आई. यू. और ग-1 सैप्टिकम एंटी-टाक्सिन का 2.5 आई. यू. और ग-1 प्रोडिमिटिणस एंटी-टाक्सिन का 4 आई. यू. से कम नहीं होगा।

5. लेबल लगाना और भंडारण—“जीवाणुज्य वैक्सिन” संबंधी साधारण विनिर्बंध में लेबल लगाने और भंडारण करने के संबंध में अधि-कथित अपेक्षाओं का अनुपालन करेगा।

6. अवसान की तारीख—वैक्सिन की शक्ति की समाप्ति की तारीख उसके विनिर्माण की तारीख से छह मास से अधिक नहीं होगी। रजतलाकी सेप्टिकमिया वैक्सिन-फिटकरी अभिमिश्रित

1. पर्यायवाची—पाण्डुरेला मल्टीसोडा (यसिथीया मल्टीसोडा) वैक्सिन फिटकरी अभिक्रियित।

2. परिभाषा—यह वैक्सिन पोटेश फिटकरी से अभिक्रियित मुट्टिएंट श्रेण में पाण्डुरेला-मल्टीसोडा के उच्च विभेद का कृत पालन है।

3. निर्माणः प्रथम चरण में पाण्डुरेला मल्टीसोडा टाइप 1 को उच्च शक्ति विभेद मुट्टिएंट श्रेण 37° से. ग्रे. पर बढ़ाया जाता है। शुद्ध पृष्ठ को समुचित संकेन्द्रण में फोरमेलिन आई पी. को घोल मिलाकर मार रिय. जाता है (0.5 प्रतिशत)। इसे 1 प्रतिशत का अंतिम संकेन्द्रण देने के लिए पोटेशियम फिटकरी आई. पी. से अभिक्रियित किया जाता है।

#### 4. मानक—

(क) विवरण—यह श्वेत निम्नम है जिसमें मृत जीवाणु और फिटकरी अन्तर्निष्ठ है।

(ख) पहचानः यह ग्रहणशील पशुओं को पी. मल्टीसोडा संसर्पण के विरुद्ध संरक्षण प्रदान करता है।

(ग) अनुर्वरता परीक्षण—“जीवाणुज्य वैक्सिन” संबंधी साधारण विनिर्बंध के अधीन उल्लिखित अनुर्वरता के परीक्षण का अनुपालन करता है।

(घ) सुरक्षा परीक्षण—चार स्वस्थ शशकों को, जिनमें प्रत्येक का वजन 1 से 1.5 कि. ग्रा. हो, अवस्थक रूप से इन उत्पाद के 5 मिलि से संरो-पित किया जाता है। सात दिनों के अवलोकन की अवधि के दौरान कोई स्थानीय मुजन को छोड़कर और कोई प्रतिक्रिया नहीं होगी। बारी-बारी से दो शशक और छह चूहे लिए जा सकते हैं। चूहे के लिए डोज 0.5 मिलि होगी।

5. लेबल लगाना और भंडारण—“जीवाणुज्य वैक्सिन” विषयक साधारण विनिर्बंध में यथा अधिक्रियित लेबल लगाने और भंडारण की अपेक्षाओं का अनुपालन करेगा।

6. अवसान की तारीख—वैक्सिन की शक्ति की समाप्ति की तारीख उसके विनिर्माण की तारीख से छह मास से अधिक नहीं होगी।

(2) “(ख) जीवाणुज्य वैक्सिन के उत्पादन को लागू होने वाले उपबंध” शीर्षक के अर्थान्,—

(क) पैरा 3 में, प्रविष्टि (Xi) के पश्चात् निम्नलिखित अन्तःस्थापित किया जाएगा, अर्थात् :—

“(12) पाद और मुख रोग वैक्सीन (निष्कृत),

(13) कैनाइन हेपाटाइटिस वैक्सीन (जीवित),”

(ख) पैरा 4 के स्थान पर निम्नलिखित रखा जाएगा, अर्थात् :—

“4. अभिलेख—वैक्सिन तैयार करने में प्रयोग किए गए बीज जीवाणु का, बच तैयार करने के लिए प्रयुक्त किये जाने से पूर्व, शुद्धता, सुरक्षा, अनुर्वरता और प्रतिजनन के लिए एक विशिष्ट जीवाणु को लागू साधारणतः स्वीकृत परीक्षण द्वारा, परीक्षण किया जाएगा। जब तक किमी विशिष्ट जीवाणु के लिए अन्वेषा विहित न किया जाए, यह बीज जीवाणु से पांच संक्रमण से आंशक वृद्ध नहीं होगा। शराक बीज जीवाणु को बीज खाट पद्धति द्वारा निर्निष्ठ संक्रमण-स्तर पर रखा जाएगा और उसका

परीक्षण जीवाणिक, कक्कद्रव्य (माइकोप्लाज्मन) और शिरावाह्य जीवाणु के संवर्धन के लिए किया जाएगा। अनुप्रतिधारी द्वारा रखे जाने के लिए अपेक्षित स्थायी अभिलेख में, ऐसे बीज जीवाणु में मूल (उसके) गुण और लक्षण संबंधी अभिलेख भी सम्मिलित है, जिससे वैक्सिन तैयार की जाती है।”

(ग) पैरा 7 में, उपपैरा (2) के पश्चात् निम्नलिखित अन्तःस्थापित किया जाएगा, अर्थात् :—

“(3) कुक्कुट को, जिनसे वैक्सिन उत्पादन के लिए अंडे और शील प्राप्त किए जाने हैं, इस रीति से आबासित किया जाए कि वे बाह्य संक्रमण से मुक्त रखे जाएं और उत्तमो साधारण जीवाणुजन्य, कक्कद्रव्य और विषाणु संक्रमण के लिए बार-बार अंतरालों पर जांच की जाएगी। परीक्षणों और उनके परिणामों के अभिलेख विनिर्माता द्वारा रखे जाएंगे।”

(घ) “कुक्कुट चेचक वैक्सिन कुक्कुट भूणविषाणु (जीवित)” विनिर्माण के अधीन पैरा 3 में “बारह से तेरह दिन के भूणों को मिली (स्टाक बीज विषाणु) से अंतःक्षेपित किया जाता है”, शब्दों के स्थान पर निम्नलिखित रखा जाएगा, अर्थात् :—

“बारह से तेरह दिन के भूणों को कुक्कुट चेचक अंगीकृत कुक्कुट भूण की संश्लिष्ट मिलिनियों (बीज जीवाणु) के निलम्बन की समुचित तनुता से अंतःक्षेपित किया जाता है।”

(ङ) “कुक्कुट चेचक वैक्सिन कबूतर-चेचक-विषाणु (जीवित)” विनिर्माण के अधीन पैरा 4 के उपपैरा (ग) में, द्वितीय पैरा के पश्चात् निम्नलिखित अन्तःस्थापित किया जाएगा, अर्थात् :—

“परीक्षण-अधीन वैक्सिन की फील्ड मात्रा के दस गुने का 0.2 मि. लि. से तीन परख पक्षियों को अन्तःक्षेपित किया जाए। यह समूह यह उपदर्शित करने का कार्य करता है कि उत्पाद संकामक लार्सिगेटिकिआइडिस विषाणु से और इसी प्रकार के अन्य रोगों से मुक्त है कि नहीं।”

(च) “रानीखेत-रोग-वैक्सिन (जीवित)” विनिर्माण के अधीन, पैरा 4 के उपपैरा (ग) के तीसरे पैरा में “प्रतिव्याय” शब्द का लोप किया जाएगा और उक्त तीसरे पैरा के पश्चात्, निम्नलिखित अन्तःस्थापित किया जाएगा, अर्थात् :—

“तीन परख पक्षियों को परख की जाने वाली वैक्सिन की 0.2 मि. लि. अन्तःक्षेपित किया जाएगा। यह समूह यह उपदर्शित करता है कि उत्पाद प्रतिव्याय के विषाणु से और उसी प्रकार के रोग से मुक्त है।”

(छ) “रानीखेत-रोग वैक्सिन एफ स्ट्रेम (जीवित)” विनिर्माण के अधीन पैरा 4 के उपपैरा (ग) में “0.1” शब्दों के स्थान पर “1.0” छंक रखे जाएंगे,

(ज) निम्नलिखित विनिर्माण और प्रविष्टियां अन्त में अन्तःस्थापित की जाएंगी, अर्थात् :—

पाद और मुख-रोग वैक्सिन (निष्कृत)

1 पर्याय—निष्कृत उनका संबंधी एक या बहु-संयोजक पाद और मुख रोग वैक्सिन।

2 परिभाषा—पाद और मुख रोग वैक्सिन एक सरल उत्पाद या घोल है जिनमें एक या अधिक किस्म के पाद मुख रोग विषाणु होते हैं जिन्हें इस प्रकार निष्कृत कर दिया जाता है कि इसका प्रतिरक्षाकर्ता गुण बना हुआ रहता है। इसमें गुणवर्धक भी अंतर्निहित होता है। उन वैक्सिन को, प्रयोग किए गए विषाणुओं की किस्मों के आधार पर एक संयोजक, द्विसंयोजक, त्रिसंयोजक या बहुसंयोजक भी कहा जाता है।

3 विनिर्माता—विषाणु को उपयुक्त कोशिका कल्चर में संचारित किया जाता है। कोशिका कल्चर को विषाणु के किसी समुचित संगरोध के साथ संक्रमित किया जाता है और विषाणु के गुणन के लिए उपयुक्त

तापमान पर उत्पन्न किया जाता है। विषाणु कार्य परिणामित होता है और कोशिकीय मलबों को निस्पन्दन के द्वारा हटाया जाता है। समुचित एजेंट जैसे फॉर्मोलीन या किसी ऐंजोरीडीन मिश्र द्वारा निष्क्रमण पूरा किया जाता है। इसका गुणवर्धक एल्गमिनिथम हाइड्रोक्साइड और या सैफानिन हो सकता है। निष्कृत जेल वैक्सिन की वशा में, प्रतिजन को घनसाधन द्वारा +4° में, पर गाढ़ा किया जाता है। बहु-संयोजक वैक्सिन तैयार करने के लिए एक संयोजक प्रतिजनों की अंतिम मिश्रण तैयार करने के लिए समुचित मात्राओं में मिश्रित किया जाता है जिससे कि अंतिम मिश्रण प्राप्त हो सके जो सूजित वैक्सिन है।

#### 4. मानक

(क) वर्णन—भंडारित किए जाने पर एल्गमिनिथम हाइड्रोक्साइड जेल वैक्सिन अधिधनकी को स्वच्छ छोड़कर परिवर्ती बिंदी पर स्थिर हो जाता है।

(ख) पहचान—यह पशुओं की, विषाणु को समजाग टाइट/सब-टाइट के कारण पशुओं के पाद और मुखरोग से रक्षा करता है।

(ग) अनुबंधता, परीक्षण—इसमें “वैधानिक-वैक्सिन संबंधी साधारण विनिर्माण” के अधीन विहित किए गए अनुबंधता परीक्षणों का अनुपालन किया जाएगा।

(घ) सुरक्षा परीक्षण—यह परीक्षण 12 मास से अग्र्यून आयु के पूर्णतः ग्रहणशील पशुओं पर किया जाता है जिन्हें न तो टीके द्वारा और न ही पूर्व संक्रमण द्वारा सुशुद्ध किया गया हो। तीन ग्रहणशील पशुओं को 2 मि. लि. के परिष्कृत उत्पाद से उनकी जिह्वा पर अनेक स्थानों पर अंतरवर्धित मार्ग से संरोपित किया जाता है और 4 दिनों तक उसका संश्लेषण किया जाता है। उन्हीं पशुओं को चौथे दिन अवलोक्य रूप से तीन पशु खोजों के साथ संरोपित किया जाता है और 6 दिनों की और अवधि के लिए उनका संश्लेषण किया जाता है। पशुओं पर एक एम. डी. के कोई चिह्न प्रकट नहीं होंगे और वे सामान्य रहेंगे।

(ङ) शक्ति-परीक्षण—वैक्सिन के प्रत्येक बैच का परीक्षण 15 से अग्र्यून आयु के ग्रहणशील पशुओं पर किया जाएगा। पशुओं पर शक्ति परीक्षण निम्नलिखित किसी भी रीति से किया जा सकेगा :

(i) पी. डी. 50 पद्धति : वैक्सिन का परीक्षण समुचित रूप में गुणावर्धक या अनुगुणवर्धक तनुकारक में तैयार किए गए वैक्सिन के समुचित तनुकरण से टीका लगाए गए पशुओं को बैलेज करके गुणशील पशुओं में पी. डी. 50 का अवधारण करके, किया जाएगा। प्रति तनुकरण के लिए कम से कम पांच पशुओं का प्रयोग किया जाएगा और टीका न लगाए गए दो पशुओं को बैलेज के नियंत्रण के रूप में सम्मिलित किया जाएगा। टीका के बाद के 21वें दिन सभी पशुओं को उनकी जिह्वा पर विषाणु के समजात विभेद के 10,000 आई. डी. 50 द्वारा संरोपित करके नीबल बैलेज किया जाता है।

नियंत्रण पशुओं को इसी प्रकार बैलेज किया जाएगा। पशुओं का पाद के उभार के लिए 10 दिन तक संश्लेषण किया जाता है। असंरक्षित पशुओं पर एफ.एम.डी. के कारण साधारणीकृत घाव दिखाई पड़ने हैं। नियंत्रण पशु पर साधारणीकृत घाव अवश्य दिखाई पड़ने चाहिए। प्रत्येक समूह में संश्लेषित कई पशुओं में वैक्सीन की पी डी 50 अंतर्वस्तु की संगणना की जाती है। यदि परीक्षण में तीन या अधिक का संश्लेषित पी. डी. 50 मुख्य अभिप्राय होता है तो वैक्सीन का परीक्षण पास होगा।

(ii) प्रतिशतता संरक्षण पद्धति : जिसमें इस स्वास्थ्य ग्रहणशील पशुओं के समूह में से प्रत्येक को अवलोक्य रूप से टीकाकृत खोज से अंतःक्षेपित किया जाता है और 14-21 दिनों के बाद पशुओं को

उनकी जिह्वा पर तीन छलण-प्रत्यण स्थानों पर बैक्टीन के निर्माण में प्रयुक्त विषाणु के विषये को 10,000 भाई.डी. 50 के साथ अंतरात्माय इंजेक्शन के द्वारा चैलेज किया जाता है। यदि उस समूह में कम से कम सात साधारणीकृत संयमण के निरुद्ध विकसित होने से बचे रहते हैं तो बैक्टीन पास किया जा सकेगा। यद्यपि सभी नियंत्रणों को मुख और नाद में संश्लेषीय प्राथमिक और द्वितीयक विधानों के विकास द्वारा प्रतिक्रिया करनी चाहिए।

अन्य कारणों से और यदि पशु-परीक्षण संभव नहीं होता है तो निम्न विधियों में बैक्टीन की शक्ति, उनको चैलेज करके जिनको पहले टीका लगाया जा चुका है, या तो ल्यूथम "सी" इन्डेक्स द्वारा या पी.डी. 50 पद्धति द्वारा अवधारण की जा सकेगी परन्तु यह तब तक कि निम्न विधियों का चैलेज परीक्षण और पशु चैलेज परिणामों के बीच परस्पर संबंध स्थापित किया जा चुका हो।

पशुओं में निम्नप्रभावन प्रतिरक्षी अनुमाप मीरम का प्राक्वलन बैक्टीन की मृत्युशक्ति शक्ति का समर्थक परीक्षण के रूप में माना जा सकेगा यद्यपि जब कभी परीक्षण की अन्य स्वीकृत पद्धतियों द्वारा किया जाना संकास्य हो तो पशुओं में बैक्टीन का शक्ति परीक्षण बैचों में या प्रति पांच बैचों में कम से कम एक बैच में किया जाएगा।

5. लेबल लगाना: साधारण विनिर्देश में अधिकतम लेबल लगाना अपेक्षाओं के अनुसार इस पर लेबल लगाया जाएगा। उस पर अतिरिक्त अपेक्षा यह है कि डिब्बे पर लेबल में उन विषाणु टाइपों का उल्लेख होगा जिनका प्रयोग इसकी विनिर्मिति में किया गया है।

#### 6. भंडारण :

इसकी सुरक्षा रोशनी से की जानी चाहिए और भंडारण 4° से 8° से 10° पर किया जाना चाहिए। इन शर्तों के अधीन रखे जाने पर यह अनुमान किया जाता है कि वह अपनी शक्ति कम से कम बारह मास तक बनाये रख सकेगी। एन्वूमिनियम हाइड्रोक्साइड बैक्टीन को द्वितीयक से भेजना आवश्यक है। हिमशीतित उत्पाद उपयोग के लिए उपयुक्त नहीं होगा।

केनाइन यकृत शोध बैक्टीन (जीवित)

1. पशुय संक्रमक केनाइन यकृत शोध बैक्टीन (जीवित) विकास यकृत शोध कोशिका संवर्धन बैक्टीन।

2. परिभाषा: केनाइन यकृत शोध बैक्टीन (जीवित) हिम-गुच्छित उनका संवर्धन संबंधी तरल विनिर्मिति है जिसमें केनाइन यकृत शोध विषाणु अंगीकृत कोशिका संवर्धन अन्तर्निहित है।

3. विनिर्मिति: केनाइन यकृत शोध बैक्टीन विषाणु में जिसमें कोशिका संवर्धन हो, तैयार किया जाएगा।

केवल ऐसे स्टॉक सीड विषाणु का, जिसे शुद्ध, सु-क्षित और प्रतिरक्षाजनी सिद्ध किया गया है, बैक्टीन की विनिर्मिति में उपयोग किया जाएगा।

प्रतिरक्षाजनक परीक्षण—स्टॉक सीड विषाणु के प्रत्येक साइटका प्रतिरक्षा-जनक के लिये निम्नलिखित रूप में परीक्षण किया जायेगा :—

8—14 सप्ताह आयु के केनाइन यकृत शोध ग्रहणशील 13 कुत्तों का प्रयोग परीक्षण में किया जायेगा। 10 बैक्टीन द्वारा और उन्निर्वला से इन पशुओं से रक्त नमूने प्राप्त किये जाएंगे और केनाइन-यकृत शोध विषाणु के सिद्ध प्रतिरक्षीय की उपस्थिति के लिये प्रत्येक केमीरम नमूनों का परीक्षण किया जायेगा। इस कुत्तों को विषाणु की पूर्व निर्धारित मात्रा से अवर्धक रूप से टीका लगाया जायेगा और शेष 3 कुत्तों को बैक्टीनकरण नहीं नियंत्रण के रूप में रखा जायेगा। छेज आकलन उपयुक्त सेल काउंटर पद्धति में विषाणु अनुमापन के आधार पर किया जायेगा। टीका लगाने के 14 दिन बाद बैक्टीनकरण और नियंत्रण-ग्रुप कुत्तों में प्रत्येक को उप-संक्रमक केनाइन यकृत शोध विषाणु से अन्तर्गताही रूप में दी जायेगी

और 14 दिन तक निम्न अवलोकन किया जायेगा। तीन नियंत्रणों में से कम से कम दो की मृत्यु हो जायेगी और शेष जीवित में केनाइन यकृत शोध के विनिर्माण लक्षण दिखाई देंगे। 10 बैक्टीनकरण कुत्तों में से 9 कुत्ते जीवित रहेंगे और संश्लेषण अवधि के दौरान किंगी संक्रमक केनाइन यकृत शोध के लक्षण प्रकट नहीं करेंगे।

स्टॉक सीड विषाणु का पांच वर्षों में एक बार परीक्षण किया जायेगा यदि बिहित की गई मानक स्थितियों के प्रयोग सुरक्षित रहे जाएं।

स्टॉक सीड विषाणु को उपयुक्त उत्तम संवर्धन प्रणाली पर संरोपित किया जा सकेगा और 5 से 7 दिनों तक से ऊष्मायित किया जा सकेगा।

उत्तम संवर्धन द्रव का जब विषाणु अन्तर्वस्तु के लिए कोशिका संवर्धन प्रणाली में कार्य परिणामित और तत्त्वानुमापित किया जाता है। समुचित अनुकरण और पूर्ण के पश्चात् वस्तु की—20° से 25° पर संरोपित किया जाता है जब तक कि वह जमकर शुष्क नहीं जाए। प्रत्येक बैक्टीन डोज (खुराक) में 1.5 x 10<sup>6</sup> टी.सी.आई.डी. 50 से अत्युच्च डोज अन्तर्निहित होगी।

#### 4. मानक :

(क) विकरण: गुलाबी उद्गाद गुलाबी रंग की फॉम जैसी वस्तु होगा जो जल में तुरन्त घुल जाने वाला होगा। पुनर्गठित बैक्टीन गुलाबी रंग का द्रव है।

(ख) पहचान: यह प्थान, सूक्ष्म और फरेट के गुदों में एकाग्र स्तर में स्वाभाविक कोशिका-विकृति प्रभाव उत्पन्न करती है। इसे विनिर्दिष्ट प्रतिक्रिया द्वारा निष्पन्न किया जा सकता है। खानों में संरोपित करने पर विनिर्दिष्ट निष्पत्ती प्रतिरक्षियों के विकास को समुचित मीरम संबंधी परीक्षण के द्वारा प्रमाणित किया जा सकता है।

(ग) आश्रिता अन्तर्वस्तु: तैयार उत्पादों में आश्रिता अन्तर्वस्तु 10 प्रतिशत से अधिक नहीं होगी।

(घ) अनुवर्तता परीक्षण—“विकरण बैक्टीन” के संबंध में साधारण विनिर्देश के अन्तर्गत वर्णित रूप में अनुवर्तता के परीक्षण का अनुपालन किया जायेगा।

(ङ) सुरक्षा परीक्षण: सूक्ष्म सुरक्षा परीक्षण—लेबल पर दी गई सिंक्रोम के अनुसार प्रयोग के लिये तैयार किये गये बैक्टीन का परीक्षण किया जायेगा। आठ सूक्ष्मों को अन्तः मन्त्रिकीय डोज में 0.03 मि.ली. संरोपित किया जा सकेगा और 8 सूक्ष्मों को 0.5 मि.ली. से अन्तर्गताही संरोपण किया जायेगा। दोनों समूहों का सात दिन के लिये संश्लेषण किया जायेगा।

यदि संश्लेषण के अवधि के दौरान दोनों समूह के सूक्ष्मों में से दो या अधिक सूक्ष्मों में प्रतिकूल प्रतिक्रिया, जिसे इस उत्पाद से कारित माना जा सकता है, घटित हो तो इस बैच को अन्तर्गताही माना जायेगा।

इशान सुरक्षा परीक्षण: 8—14 सप्ताह की आयु के दो ग्रहणशील प्थानशास्त्रों में से प्रत्येक को अनुवर्त लक्षणों में पुनिर्माण बैच में से 10 बैक्टीनकरण डोज (खुराक) के समतुल्य बैक्टीन से प्रत्यक्षण किया जायेगा और लेबल पर दिए गये निर्देश की रीति में अन्तर्गताही प्रयोग किया जायेगा तथा 21 दिन तक संश्लेषण में रखा जायेगा। कोई इशान-शास्त्र संश्लेषण अवधि के दौरान कोई प्रतिकूल प्रतिक्रिया प्रदर्शित नहीं करेगा।

(च) शक्ति परीक्षण, विषाणु तत्त्वानुमान—तैयार उत्पाद के नमूनों को उपयुक्त कोशिका संवर्धन प्रणाली में विषाणु अनुमापन के लिये परीक्षित किया जायेगा। इस बैच में 10<sup>3</sup> x 10<sup>5</sup> टी.सी.आई.डी. 50 से अत्युच्च डोज वाला विषाणु अनुमाप होगा।

प्रधान में शक्ति परीक्षण : 8-14 माताह की आयु के दो स्वस्थ ग्रहणीय बच्चों की एक वैक्सिन डोज से अवलोकन रूप से अंतर्निहित किया जाएगा। वैक्सिन टीका दिये जाने के 14 दिन पश्चात् दोनों स्थानों में गैर-समर संधी परीक्षण द्वारा बिलिबिलिटी निष्पत्ती प्रदर्शनी होगी।

5. लेबल लगाना—“विषाणु वैक्सिन” संबंधी साधारण धितव्य में अधिकृत रीति से लेबल लगाने की प्रोत्सा के अनुसरण होगा।

6. भंडारण : शुष्क उत्पादों को  $20^{\circ}$  सेटी. या उससे कम तापमान पर भण्डारित किया जाएगा। इस वैक्सिन के रेफ्रिजरेटर के प्रशान्त प्रकोष्ठ में लगभग 6 मास तक अगती शक्ति वायुम रखने की आशा की जाती है तापमान लगभग  $8^{\circ}$  सेटी।

बतख प्लेग वैक्सिन :

1. परिभाषा : बतख प्लेग वैक्सिन संश्लिष्ट कुक्कुट भ्रूण से तैयार किया गया स्थायित्वित जीवित विषाणु का निलम्बन है।

2. विनिर्दिष्ट : सैलमोनेला उत्पन्न भ्रूणों से अभिप्राप्त सुर्गों के लार्वे निवेशों अंडे लेकर उपमायित में उपमायित किये जाते हैं। 9 दिन पुराने भ्रूण की निलम्बित विषाणु के उपयुक्त संतुकरण (100 का 1) का 0.2 मि. लि. का अन्तःक्षेपण सी. ए. एम. पर किया जाएगा और संरोपण के पश्चात् 5 दिनों के लिये  $37^{\circ}$  में ग्रेड पर उपमायित किया जाएगा। संरोपण के पश्चात् तीसरे, चौथे और पांचवें दिन मृत भ्रूण परिणामित होते हैं। भ्रूण (जिनमें मिर और टांगे नहीं होती) जो सफ तरलकृत और शिल्लिकृत होते हैं, को एकत्र कर एक संश्लिष्ट में होरेजिनाइज किया जाता है, 0.5 मि. लि. की मात्रा के एम्बुल में रखा जाता है और प्रशान्त शुष्क कर दिया जाता है।

3. मानक :-

(क) शिक्का : हल्का, भूरा सापेक्ष।

(ख) पहचान : यह उत्पाद बतख की बतख प्लेग के विरुद्ध सुरक्षित होता है।

(ग) सुरक्षा परीक्षण : 8 से 12 माताह की आयु की दो स्वस्थ बतखों की, जिनका वजन 600 ग्राम से कम नहीं है (10-12 वैक्सिन संतुकरण के 1 मि. लि. से अवलोकन रूप में संरोपित किया जाता है और 14 दिनों तक उन्हें संप्रेषण में रखा जाता है। संप्रेषणशील अवधि के दौरान, में बतखें किसी प्रतिकूल प्रतिक्रिया का प्रदर्शन नहीं करेंगी।

(घ) अनुबंधता परीक्षण “विषाणु वैक्सिन” के समय में साधारण धितव्य में वर्णित अनुबंधता परीक्षण का अनुपालन किया जाएगा।

(ङ) शक्ति परीक्षण : 8 से 12 माताह की आयु की दो ग्रहणीय बतखों में से प्रत्येक को, जिनका वजन 600 ग्राम से कम नहीं, वैक्सिन के  $10^{-2}$  संतुकरण के 1 मि. लि. से अवलोकन रूप में संरोपित किया जाता है। 14 दिन के पश्चात् इन बतखों में से प्रत्येक की और साथ ही 8-12 माताह की आयु वाली 2 अनुबंधित नई बतखों को भी उस बतख प्लेग विषाणु (1000 डी. ई. आई. डी. 50) के  $10^{-2}$  संतुकरण के 1 मि. लि. से अवलोकन रूप में सुनिश्चित किया जाता है। अनुबंधित बतखों में बतख प्लेग के लक्षण दिखाई पड़ेंगे और वे 10 दिन के भीतर मर जाएंगी, जबकि सुरक्षित बतखें संप्रेषण के 14 दिनों के दौरान सामान्य रहेंगी।

4. लेबल लगाना—“विषाणु वैक्सिन” संबंध साधारण धितव्य में अधिकृत लेबल लगाने की प्रोत्सा का अनुपालन किया जाएगा।

5. संश्लिष्टकरण : वैक्सिन के  $5^{\circ}$  से  $20^{\circ}$  में से. पर भण्डारित किए जाने पर वह एक वर्ष तक अपनी शक्ति बनाए रखेगा और यदि प्रशान्त के प्रकोष्ठ  $5^{\circ}$  से ग्रे. पर रखा जाएगा जो लगभग तीन मास तक अपनी शक्ति बनाए रखेगा।

पक्षी मस्तिष्क सुषुम्नागोत्र विषाणु वैक्सिन (जीवित) :

1. लक्षण : पक्षी मस्तिष्क सुषुम्नागोत्र वैक्सिन प्रशान्तित शुष्क होगा।

2. परिभाषा : विषाणुधारित उतक और धूनीकृत सुर्गों के अंडों से तैयार निलम्बन।

3. विनिर्दिष्ट : स्टार्क सीड विषाणु का उपयोग, जिसे विषुद्ध, सुशुद्ध और प्रतिरक्षाजनक सिद्ध कर लिया गया हो वैक्सिन तैयार करने में किया जाएगा :

(1) स्टार्क सीड विषाणु के प्रत्येक लाट का परीक्षण उसकी रोगजनकता आंकने के लिए कुक्कुट भ्रूण-संरोपण-परीक्षण द्वारा किया जाएगा।

(क) उत्पाद में वैक्सिन विषाणु को निष्पत्ती वारने के लिए सीड लाट के एक टोंज की अग्रुद्ध उष्ण-निष्कृत विभिष्ट प्रतिकारक के 9 आयतनों में मिला दिया जाएगा।

(ख) निष्पत्तीकरण के पश्चात्, सार्वजनिक वैक्सिन मिश्रण के 0.2 मि.ली. घोल को कम से कम 20 पूर्णतः ग्रहणीय कुक्कुट भ्रूणों में से प्रत्येक को संरोपित किया जाएगा (निवेश द्रव्य का 0.1 मि.ली. 9-11 दिन की आयु वाले भ्रूणों में और 0.1 मि.ली. एनाटोमिक धैली में संरोपित किया जाएगा)।

(ग) अंडे का सात दिनों के लिए मोम-परीक्षण किया जाएगा। प्रथम 24 घंटे के प्रदर मृत्यु घटित होने वाले को निवारित किया जाएगा, किन्तु कम से कम 18 जीवितभ्रम भ्रूण मात्र परीक्षण के लिए संरोपणोत्तर काल में 24 घंटे तक जीवित रहेंगे। सभी भ्रूण और भ्रूणों में प्राप्त सी. ए. एम. जो पहले दिन के पश्चात् ही मर जाते हैं, उनका परीक्षण किया जाएगा।

(घ) यदि ऐसा मृत्यु या असामान्यता, जिसे निवेश द्रव्य से कार्बन समझा जाए, घटित होता है तो, सीड-लाट असंतोषप्रद है।

(ii) प्रतिरक्षाजन परीक्षण : पक्षी मस्तिष्क-सुषुम्नागोत्र के प्रति ग्रहणीय कुक्कुट शवकों का, जो एक ही आयु (8 माताह) के होंगे, प्रयोग किया जाएगा। 20 कुक्कुटों की चिह्नित मार्ग में, विषाणु का फीस डोज संरोपित किया जाएगा। समान आयु के दो धितव्य कुक्कुटों को और कुक्कुट समूह को वैक्सिन रहित नियंत्रण के रूप में माना जाएगा।

कम से कम 21 दिन वैक्सिन के पश्चात् नियंत्रणों (कुक्कुट) और टीकाकृत (कुक्कुटों) का उग्र पक्षी-मस्तिष्क-सुषुम्नागोत्र विषाणु से पक्षी-मस्तिष्क-सुषुम्नागोत्र के लक्षण दुष्टाचार होंगे या वे मर जायेंगे। 20 टीकाकृत कुक्कुट शवकों में से कम से कम 10 टीकाकृत कुक्कुट शवकों में स्टार्क सीड विषाणु के संतोषप्रद होने के लिए संप्रेषण का अवधि के दौरान कितना पक्षी मस्तिष्क-सुषुम्नागोत्र में मृत्यु होंगे।

4. मानक :

(क) विरंग भूरी ध्वंस पर्यन्त, जो अनुकारी म सहाई धूनी जाए।

(ख) पहचान : कम से कम पांच छह दिन की आयु के धूनीकृत अंडों को (ऐसी सुगंधों) के जितना पक्षी मस्तिष्क-सुषुम्नागोत्र से संश्लिष्ट होते का कोई पूर्वानुमान न हो) अनुबंधित वैक्सिन के 0.1 मि.ली. से पीतक कोष से संरोपित किया जाएगा

और उष्मायक में रखा जाएगा और तब (बूझर) संभव बल में स्थानांतरित कर दिया जाएगा जहाँ उन्हें छड़े सेने दिया जाता है। मंडजोत्पन्न कुक्कुट शावकों को मात्र चितों तक बंधन दिया जाएगा। मंडजोत्पन्न कुक्कुट शावकों में से 50 प्रतिशत से अधिक कुक्कुट शावक इस प्रबंध के अन्त में विशिष्ट लक्षण (बुझर टांग, टांग पक्षाघात कंपन आदि) प्रकट करेंगे।

(ग) वायु अंतर्बन्धु : 1 प्रतिशत से अधिक नहीं होगा।

(घ) अनुवर्तता परीक्षण : "विषाणु वैक्सिन" विषयक साधारण विनिर्देश के अधीन वर्णित अनुवर्तता संबंधी परीक्षण का अनुपालन करेगा।

(ङ) सुरक्षा परीक्षा: कम से कम 25 पक्षी मलिनकुमुपमनाशोप-प्रवृत्तशील पक्षियों (6-10 सप्ताह की आयु के) को स्वस्थ मार्ग से 10 फील्ड डोज से टीकाकृत किया जाएगा और 21 दिनों तक प्रतिदिन संरक्षणार्थ रखा जाएगा यदि संरक्षण की अवधि के दौरान वैक्सिन में आगे प्रतिकूल प्रतिक्रियाएं घटित हों तो यह वैक्सिन बेच आयोग्य है।

(च) शक्ति परीक्षण :

(1) वैक्सिन की विषाणु अंतर्बन्धु के लिए अनुमानित किया जाएगा। कोई ढेब निर्भर किए जाने के योग्य हो उनके लिए उसे कम से कम  $10^{3.5}$  ई आई ५, 50 प्रति डोज का विषाणु अनुमानित लेना होगा।

(2) कम से कम 10 प्रवृत्तशील कुक्कुट शावकों को स्वस्थ मार्ग से वैक्सिन के फील्ड डोज द्वारा टीकाकृत किया जाएगा और उसी बैच और खोन के 10 कुक्कुट शावकों को अटीकाकृत नियंत्रक के रूप में रखा जाएगा। कम से कम 21 दिनों वैक्सिन के पश्चात् दोनों समूहों को अन्तःमस्तिष्कीय रीति से उग्र पक्षी मलिनकुमुपमनाशोप विषाणु से चुनौतीकृत किया जाएगा और 21 दिनों तक संरक्षणार्थ रखा जाएगा। 10 नियंत्रकों में से कम से कम 8, में पक्षी मलिनकुमुपमनाशोप के पहचानने योग्य लक्षण या विलत विकसित होंगे और 10 टीकाकृत कुक्कुटों में से कम से कम 8 सामान्य रहेंगे।

5 लेबल लगाना : "विषाणु वैक्सिन संबंधी साधारण विनिर्देश में अधिवर्णित रीति से लेबल लगाने की अपेक्षा का अनुपालन किया जाएगा। मैरेक के रोग का वैक्सिन (जीवित) :

1. लक्षण : वही वैक्सिन का विनिर्देश विषाणु, एच को टी वैक्सिन (जीवित)।

2. परिभाषा : मैरेक रोग वैक्सिन कोशिकायुक्त द्रव, जिसमें जीवित विषाणु है, का निबन्ध है।

3. विनिर्देश : स्टार्क सीड विषाणु का प्रयोग, जिसे शुद्ध निरूपक और पक्षी जंतियों में प्रतिरक्षाजन साबित किया जा चुका हो, वैक्सिन उत्पाद के लिए सीड विषाणु प्रचार करने के लिए किया जाएगा।

(2) सुरक्षा परीक्षण : स्टार्क सीड विषाणु, जैसा कि निम्नलिखित प्रक्रिया द्वारा अवधारित किया जाए कुक्कुट शावकों के लिए अयोग्यजनक होगा :

कम से कम 25 कुक्कुट शावकों का प्रयोग जिनमें प्रत्येक की आयु एक दिन की होगी, दो समूहों में किया जाएगा। ये कुक्कुट शावक एक ही खोन के होंगे और इनका भेष मैरेक रोग के प्रति प्रवृत्तशील होगा उन्हें पक्षक समूहों में रखा जाएगा।

समूह 1. प्रत्येक कुक्कुट शावक, जिसका वैक्सिन के एक डोज (सुराक) में अंतर्बन्धु हो उसके 10 गुना जीवनक्षम विषाणु से अंतर्प्रेषीय मार्ग से अन्तःशिरा किया जाएगा।

समूह 2. नियंत्रकों के रूप में कार्य करेंगे प्रत्येक समूह में कम से कम 20 कुक्कुट शावक संवेपण के पश्चात् चार दिन तक जीवित रहेंगे। ऐसे सभी कुक्कुट शावकों को, जिनकी मृत्यु हो जाती है, भवपरीक्षा की जाएगी और मैरेक रोग के लक्षणों और मृत्यु के कारणों की जांच की जाएगी। परीक्षण का निर्णय निम्नलिखित के अनुसार किया जाएगा :

120 दिन की आयु प्राप्त होने पर दोनों समूहों के शेष कुक्कुट शावकों का बचन किया जाएगा, और उन्हें मार कर उनका भवपरीक्षा की जाएगी। इन दो समूहों में से प्रत्येक समूह के यदि कम से कम 15 कुक्कुट शावक 120 दिन की अवधि तक जीवित नहीं रह जायें या यदि समूह 1 के किसी एक की कुक्कुट शावक की भवपरीक्षा की जांच पर उसे मैरेक रोग का घोर विषय हो या यदि 120 दिन की अवधि की समाप्ति पर समूह 1 के कुक्कुट शावकों का शरीर भार मरुत्वपूर्ण रूप से (प्रांकों में) समूह 2 के शरीर से भिन्न हो, तो स्टार्क सीड विषाणु का लाट असन्तोषप्रय है।

(2) गूढ़ता परीक्षण: कुक्कुट शावकों में किया जाएगा और टर्की-परिचर विषाणु के विशिष्ट विषयों से भिन्न कोई विशेष प्रकट नहीं होगा।

(3) प्रतिरक्षाजनक परीक्षण: साठ दिन की आयु के प्रवृत्तशील कुक्कुट शावकों का प्रयोग किया जाता है। इनमें से तीन कुक्कुट शावकों को ऐसे डोज में, जो अन्तिम वैक्सिन के फील्ड डोज के बराबर हों, सीड विषाणु से संवेपित किया जाएगा और 14-21 दिन के पश्चात् उग्र मैरेक रोग विषाणु से अंतःउदरोप मार्ग से अन्तः 30 वैक्सिन रहित नियंत्रक कुक्कुट शावकों के साथ-साथ चुनौतीकृत किया जाएगा। संरक्षण अवधि की समाप्ति पर जब कुक्कुट शावक 20 सप्ताह की आयु के हो जाएं, तब जीवित बचे कुक्कुट शावकों का मैरेक रोग के विषय प्रतिरक्षक की उपस्थिति का पता करने की दृष्टि से सीरम परीक्षण और मैरेक रोग के विषयों का मरुगोपन भवपरीक्षण किया जाएगा।

किसी भी मृत पक्षी का पूर्ण परीक्षण किया जाएगा और उसे मृत्यु के कारण का भवपरीक्षा/विश्लेषणार्थ परीक्षा द्वारा सुनिश्चित किया जाएगा। सभी जीवित बचने वाले पक्षियों को मार दिया जाता है और उनका भवपरीक्षा की जाती है। मैरेक रोग का अवधारण निम्न-लिखित प्रक्रिया द्वारा किया जाता है :

एम डी विषय की संख्या  $\times 100$

1 प्रतिशत एम डी =

एम डी, विशयों की संख्या  $\times$  प्रतिजीवित की संख्या

(प्रमाणी संख्या)

नियंत्रकों में प्रतिशत एम डी = टीकाकृत में प्रतिशत एम डी  $\times 100$

2 पी.आई. =

नियंत्रकों में प्रतिशत एम डी

मास्टर सीड विषाणु में कम से कम प्रत्येक प्रतिशत का पी.आई. होना चाहिए।

नियंत्रक समूह में से कुक्कुट शावकों के 80 प्रतिशत निम्न की विशेष प्रकार से बीमार हो जायेंगे। यदि 80 प्रतिशत से अधिक टीकाकृत कुक्कुट शावकों में कोई लक्षण या मैरेक रोग के लक्षण प्रकट नहीं होते हो, तो सीड विषाणु को पर्याप्त रूप से प्रभावशाली माना जाता है और वैक्सिन उत्पादन के लिए उसका प्रयोग किया जायेगा।

सीड विषाणु को वनज भूग संतुष्टीय कोश कोशिका कल्चर, कुक्कुट भूग संतुष्टीय या किसी अन्य समुचित कोशिका कल्चर में (विशिष्ट रोगजनक मुक्त एस.पी.एफ. समूह) में संचारित किया जाता है और जब उच्चतम संक्रमण स्तर प्राप्त हो जाए तो कोशिका एकाणु स्तर को निम्नलिखित संघटकों वाले शीत तनुधारकों में निक्षेपित कर द्रिश जाता है।

एम.पी.जी.ए. स्थायीकारक :-

0.218 एम.-सूकोज

0.0038 एम. मोनोसोडियम फास्फेट

0.0072 एम. डाईपेटेटियम फास्फेट

एल. मोनोसोडियम ग्लूटेनेट 0.0049 एम.

1 प्रतिशत बीटाइन एम्बुमिन (प्रभाजन)

0.25 प्रतिशत ई.डी.टी.ए. (सिज नियंत्रण द्वारा अनुवर्धित और 10° से. ग्रेड पर संश्लेषित (विषाणु को 2 मिनट के पराश्रय द्वारा प्रति 30 सैकण्ड के पश्चात् रोकने हुए) 100 एम.ए. पर कोशिका से निर्मुक्त किया जाता है और जिस 80° से. ग्रेड पर अधिमानतः स्वतः शुष्कित में सुविधाजनक अवस्थान में हिमशुष्कित किया जाता है। प्रति एम्बुमिन बायल डोज को हिम शुष्कित उत्पाद का तत्स्थान एकण्वक स्तरीय कोशिका में जेक फास्फ एक्को (पी.एफ.यू.) के निबन्धनों के अनुसार अनुमानित करने के पश्चात् आकलित किया जायेगा।

4 मानक :-

(क) वर्णन :- कोशिका निर्मुक्त हिमशुष्कित एच.बी.टी. बैक्टीन का रंग समान रूप से भूरा दिखाई पड़ता है और विनिर्दिष्ट तनुकारी में आसानी से घुल जाने वाला है।

(ख) पहचान : समुचित कोशिका कल्चर पद्धति में संरोपित की जाने पर यह बैक्टीन टर्की को हृमि विषाणु की विशिष्ट किस्म के कोशिका विभूति प्रभाव करेगी। टर्की को हृमि विषाणु के विशिष्ट प्रति संक्रम कोशिका विभूति प्रभाव की निष्पत्ति कर देगी।

(ग) आद्रता अन्तर्वस्तु :- आद्रता अन्तर्वस्तु एक प्रतिशत से अधिक नहीं होगी।

(घ) अनुवर्धता परीक्षण :- "विषाणु बैक्टीन" आधारण विनिबन्ध में विहित किए गए परीक्षण का अनुपालन करेगा।

(ङ) सुरक्षा परीक्षण :- कम से कम 25 कुक्कुट शाबकों को जिन की आयु एक दिन की हो, अवश्वक मार्ग से बैक्टीन के फील्ड डोज के 10 गुने से अन्तःक्षिप्त किया जाएगा। ऐम कुक्कुट शाबकों को 21 दिन तक प्रत्येक दिन संश्लेषित किया जाएगा। इस अवधि के दौरान मरने वाली कुक्कुट शाबकों की परीक्षा की जाएगी। मृत्यु का कारण अवधारित किया जाएगा और परिणाम को निम्नलिखित रूप में अधिलिखित किया जाएगा :-

(i) यदि कम से कम 20 कुक्कुट शाबक भी संश्लेषण अवधि तक जीवित नहीं रहते, सब यह परीक्षण अनियमित होगा।

(ii) यदि किसी रोग के विषय और मृत्यु के कारण सीधे बैक्टीन के फलस्वरूप हों तो बैक्टीन असन्तोषप्रद है।

(ख) शक्ति परीक्षण : मृत्यु का अनुमान कोशिका संवर्धन पद्धति में किया जाएगा। एक संश्लेषण बैच में प्रति डोज निर्मुक्त किए जाने पर कम से कम 1500 जेक फास्फ यूनियस (पी.एफ.यू.) होंगे और अवसान कालावधि के अन्त तक कम से कम 1000 पी.एफ.यू. बना रहेगा।

5. लेबल लगाना :- "विषाणु बैक्टीन" विषयक सामान्य विनिबन्ध में यथा अधिकथित लेबल लगाने की अपेक्षाओं को अनुपालन किया जाएगा।

6. संश्लेषण :- और अवसान की तारीख : हिम शुष्कित मुक्त एच.बी.टी. बैक्टीन को छह मास के लिए 4 से. ग्रेड पर संश्लेषित किया जा सकता है। गोट पोक्स बैक्टीन (जीवित कोशिका संवर्धन)

1. पर्याप्त गोट पोक्स बैक्टीन (जीवित) तनुकृत गोट पोक्स बैक्टीन।

2. परिभाषा गोट पोक्स बैक्टीन जिस शुष्कित विनिमिति है, जिसे गोट शाबक के मुँह में र्थण गोट पोक्स विषाणु पालकर या वृषण कोशिका संवर्धन द्वारा पालकर तैयार किया जाता है।

3. विनिमिति :- रोग से मुक्त शाबक के प्रारम्भिक वृक्क/वृषण कोशिका कल्चर का प्रयोग किया जाता है। सं.ड विषाणु से संश्लेषित एकण्वकपरस को 37° से. पर उष्मायित किया जाता है। इस कल्चर से हिमशुष्कण और हिम ड्रवण का संचलन संश्लेषण के पश्चात् 6-7 हिमश्लेषण में तीन बकों में लेने हैं जब 80 प्रतिशत से अधिक कोशिकाएँ सी.पी.ई. दर्शित करती हैं। यह घोल 20 से. पर संश्लेषित होने से पूर्व 10 मिनट तक 1000 घा.पी.एम. पर अश्लेषण किया जाना है। यह 5 प्रतिशत कुछ एम्बुमिन जल घुलवटनी और 10 प्रतिशत सूक्ष्म मिठा देने के पश्चात् हिम शुष्कित किया जाता है।

4. मानक :

(क) वर्णन :- हल्का पीला रंग।

(ख) पहचान गोट पोक्स से गोट को संश्लेषण प्रदान करना है।

(ग) आद्रता अन्तर्वस्तु : आद्रता अन्तर्वस्तु 1.0 प्रतिशत से अधिक नहीं होगी।

(घ) सुरक्षा परीक्षण।

(i) प्रयोगात्मक पशु : छह छूहे, 3 गिनी पिग, 3 खरगोश को क्रमशः बैक्टीन के 0.2 मि.लि. से श्लेषणपूर्वित संरोपित और 0.5 मि.लि. ऊपर 1.0 मि.लि. से अवश्वक रूप से बैक्टीन को 10 भारी हुई खुराक से संरोपित किया जाएगा। 10 दिन की संश्लेषण अवधि के दौरान 3 संरोपित पशु सामान्य रहेंगे।

(ii) गोट :- छह से आठ मास की आयु के वृद्धशील दो गौरी को उनके परवर्धनीय क्षेत्र में अवश्वक मार्ग से बैक्टीन की एक से फील्ड खुराक द्वारा संरोपित किया जाएगा। संरोपित पशुओं में दो से तीन सी.एम.एम. से अधिक स्थानीय अभिक्रिया विकसित नहीं होगी। इन पशुओं का संश्लेषण 10 दिन तक किया जाएगा।

(ङ) अनुवर्धता परीक्षण :- "विषाणु बैक्टीन" संवर्धन आधारण विनिबन्ध के अर्वात वर्णित अनुवर्धता परीक्षण का अनुपालन किया जाएगा।

(ख) कोशिका कल्चर में अनुमानित :- चार अनिश्चित समयित नमूनों को भावों के मुँह कोशिका संवर्धन में प्रत्येक तनुकरण के लिए 5 ट्यूर को प्रयोग करने हुए संरोपित किया जाएगा। अनुमान तीन बार किया जाएगा। 1000 टी.सी.आई.डी. 50 का प्रयोग फील्ड खुराक के रूप में किया जाता है।

(ङ) शक्ति परीक्षण : तीन वृद्धशील गौरी (जिनकी आयु 8-10 मास की हो) को फील्ड के 1/10वें और तीन वृद्धशील गौरी (जिनकी आयु 8-10 मास की हो) अवश्वक रूप में। फील्ड खुराक से संरोपित किया जाता है। संरोपित गौरी के साथ तीन अनुसंबंध निर्यक्षण भी रखा जाता है। इनका 14 दिनों तक संश्लेषण किया जाता है और उनके शरीर का तत्पमान प्रतिदिन अधिलिखित किया जाता है। टीकाकृत पशु कोई तापीय, स्थायी या व्यापकीकृत अनितक्रिया प्रदर्शित नहीं करेंगे। संकामणीस्तर 21 दिन में टीकाकृत और नियंत्रणों की उम्र गोट पोक्स विषाणु के 10,000 टी.सी.आई.डी. 50 द्वारा अनुवर्धनीय मार्ग से सुनीरीकृत किया जाता है।

इन मोटों का तापमान 14 दिन की अवधि तक अभिलिखित किया जाता है। टीकाकृत मोटों में कोई स्थानीय या व्यापक-कृत अभिक्रिया विकसित नहीं होगी जब कि नियंत्रण मोटों में उष्णताप स्थानीयकृत अभिक्रिया या कुछ मामलों में व्यापक-कृत अभिक्रिया भी विकसित होगी।

5. लेबल लगाना : "विषाणु बैक्टीरिया" विषयक सामान्य विनिर्बंध में यथाप्रतिकथित लेबल लगाने की अपेक्षाओं का अनुपालन किया जाएगा।

6. भण्डारकरण और समाप्ति की तारीख : ऐसी भाषा की जाती है कि वह बैक्टीरिया अपनी शक्ति 12 मास तक बनाए रखेगी, यदि इसे  $-15^{\circ}$  से. से  $-20^{\circ}$  से. तापक्रम पर और तीन मास तक यदि इसे  $2^{\circ}$  से. 4 से. पर भण्डारकृत रखा जाए।

मेयोपेक्स बैक्टीरिया (निष्कृत)

1. पर्याय :--प्राथमिक जेल मेग पोक्स (बैक्टीरिया)।

2. परिभाषा :--मेग पोक्स बैक्टीरिया ऐसा उत्पन्न बैक्टीरिया है जो निम्नकृत प्राथमिक जेल द्वारा अभिलिखित है।

3. विनिर्दिष्टि :--8-12 मास की आयु वाले स्वस्थ अष्टमहीन भेड़ों की हड्डी उग्र मेग पोक्स विषाणु के 1 100 अनुकरण के 500 मि.मि. से अव्यक्त रूप से संगोपित किया जाता है। सात से आठ सप्ताहों के बाद विलेय का जल जो भोजन में मिला जाता है संक्रमित उत्तकों की उभय प्रतिरोधी फास्कोट में (पी.एच. 7.4-7.6) में 10 प्रतिशत सान्द्रता में समाणीकृत किया जाता है जिसे विषाणु के निष्कोषण के पश्चात् अनुवर्तक जेल और बफर (उभय प्रतिरोधी) में निम्नलिखित अनुपात में मिला दिया जाता है :--

6 प्रतिशत एस्पर्मिनियम हाइड्रोक्साइड जेल 50 प्रतिशत

फास्कोट बफर (पी.एच. 7.6) 38 प्रतिशत

10 प्रतिशत निरम्बन 15 प्रतिशत

तत्पश्चात् इसे प्ररूपित कर दिया जाता है और  $20^{\circ}$ - $25^{\circ}$  से. 10 से. पर परिवर्तनीय अवधि तक रखा जाता है।

4. मानक

(क) निरूपण : यह भूरा द्रव्य निरम्बन है। भण्डारण की अवधि के दौरान जेल पदों में घीट जाता है। निरम्बन की ऊपरी परत स्वच्छ हो जाती है।

(ख) पहचान : यह उल्गाद मेग को मेग पोक्स के विषट्ट संरक्षण प्रदान करता है।

(ग) सुरक्षा परीक्षण : यह दो श्वेत बूँदों को बैक्टीरिया के 0.2 मि. लि. से एक मिनी पिंग की 1.0 मि.लि. से और एक अरगोण का 3.0 मि.लि. बैक्टीरिया से संगोपित किया जाता है। इन पशुओं को 10 दिन के लिए रोग लक्षण रूप में अत्युत्तम स्वस्थ रहना चाहिए।

(घ) अनुवर्तता परीक्षण : यह प्राथमिक जीवाणुविक साध्य पर बैक्टीरिया का बीजाणुपण करके किया जाता है। प्लेटों और ट्यूबों को 10 दिन के लिए  $37^{\circ}$  से. पर उष्मायित किया जाता है। यदि रोगजनक जीवाणु पाये जाते हैं, तो बैक्टीरिया को प्रसिद्ध कर जाता है जब कि अरोगजनक जीवाणु को बैक्टीरिया सहित भोज्य उपयोग के लिए स्वीकार कर लिया जाता है।

(ङ) शक्ति परीक्षण : यह परीक्षण 4 अरगोण अरगोण मेगो, अधिमानतः 1-2 घण्टे के अरगोण नरल को इन बैक्टीरिया के 3 मि.लि. से अव्यक्त रूप से उमके उग्र में संगोपित कर दिया जाता है।

नियंत्रण के पश्चात् टीकाकृत भेड़ों को तीन नियंत्रणों के अन्तर्गत प्रत्येक को 0.1 मि.लि. उग्र विषाणुओं के साथ जिसमें 200 संक्रामक डोज प्रतिविष्ट होते हैं, 15 दिन तक उनकी पूँछ के नीचे अर्धसमीप रूप से स्पर्श कर दिया जाता है। भेड़ों का 10 दिनों तक संरक्षण किया जाता है और उनकी स्वचा अभिक्रिया को अभिलिखित किया जाता है। बैक्टीरिया को शक्ति सम्पन्न समझा जाता है, यदि सभी टीकाकृत भेड़ उष्मीय या स्थानीय प्रत्येक अभिक्रिया प्रदर्शित नहीं करते हैं। बैक्टीरिया तब भी मशकत है यदि 3 टीकाकृत पशुओं में कोई अभिक्रिया विकसित नहीं होती और एक भेड़ विषय स्वचा अभिक्रिया दर्शित करता है जबकि तीस नियंत्रकों में से कम से कम 2 में संगोपण के रूप पर विवेक प्रकार की भेड़ पोक्स अभिक्रिया विकसित हो जाती है।

5. लेबल लगाना : "विषाणु बैक्टीरिया" विषयक साधारण विनिर्बंधों में यथा अधिकाधिक लेबल लगाने की अपेक्षाओं का अनुपालन किया जाएगा।

6. भण्डारण : बैक्टीरिया का भण्डारण  $4^{\circ}$  से. से  $5^{\circ}$  से. ताप पर किया जाएगा। यह उचित ताप पर 12 मास तक ठीक बना रहता है।

मेग पोक्स बैक्टीरिया (जीवित कोशिका कल्चर)

1. पर्याय : मेग पोक्स बैक्टीरिया (जीवित) क्षीण मेग पोक्स बैक्टीरिया।

2. परिभाषा : मेग पोक्स बैक्टीरिया हिम शुण्डित विनिर्दिष्ट है जिसे मैग्ने के गुर्दे/वृषण कोशिका कल्चर में क्षीण में विषाणु की वृद्धि से तैयार किया जाता है।

3. विनिर्दिष्टि :--रोग से मुक्त शावक के प्राथमिक वृषण/वृषण कोशिका कल्चर का प्रयोग किया जाता है सीज विषाणु से संक्रमित एकामुकपरत को  $37^{\circ}$  से. पर उष्मायित किया जाता है। इस कल्चर से द्वितीकरण और हिम वृषण का संचलन संक्रमण के पश्चात् 6-7 हिमद्रवण में तीन घण्टों में लेते हैं जब 80 प्रतिशत से अधिक कोशिकाएँ सी.पी.ई. दर्शित करती हैं। यह भोज 20 से. पर भण्डारित होने से पूर्व 10 मिनट तक 1000 आर पी.एम. पर अपकेन्द्रण किया जाता है। यह फॉव 5 प्रतिशत द्रव्य एन्डमिन त्रय अपघटनी और 10 प्रतिशत सुक्रोज मिला देने के पश्चात् हिम शुण्डित किया जाता है।

4. मानक :

(क) वर्णन : हल्का पीला रंग।

(ख) पहचान : यह उल्गाद मेग का मेग पोक्स संरक्षण प्रदान करता है।

(ग) शक्ति परीक्षण : अन्तर्वेन्तु आर्द्रता अन्तर्वेन्तु 1.0 प्रतिशत में अधिक नहीं होनी चाहिए।

(घ) सुरक्षा परीक्षण :

(1) प्रयोगशाला पशु छह चूहे, 3 गिनी पिंग, 3 अरगोण को कमशः आंतरपशुसित बैक्टीरिया के 0.2 मि.लि. से संगोपित और 0.5 मि.लि. ऊपर 10 मि.लि. से अव्यक्त रूप से बैक्टीरिया की 10 भारी हुई खुराक से संगोपित किया जाएगा। 10 दिन की संरक्षण अवधि के दौरान 3 संगोपित पशु सामान्य रहेंगे।



(2) ग्रहणशील भेदों में से प्रत्येक को पर्याप्त रूप से संतृप्त करने के लिए एक ही फीड डोज की आवश्यक रूप से संतृप्त किया जाता है। संतृप्त भेदों में 2 से 3 सें. मी. की स्थानीय अभिवृद्धि से अधिक कुछ भी विकसित नहीं होगा।

(3) अनुवर्तता परीक्षण : विषाणु वैनरीन विषयक साधारण विनिबन्ध में वर्णित अनुवर्तता परीक्षण का पालन किया जाएगा।

(4) कोशिका कल्चर में अनुपात : अनुवर्तन माध्यम में चार अभिवृद्धि योग्य भूतलों को पुनर्गठित करके प्रत्येक अनुवर्तन के लिए पांच नलिकाओं का प्रयोग करते हुए, भेदों के गुर्दे से संतृप्त किया जाता है। अनुपात तीन बार किया जाएगा। टी सी आई डी 50 की संगणना रीड और स्पष्ट पद्धति से की जाएगी। एक हजार टी सी आई डी 50 को एक फीड डोज के रूप में संगणित किया जाता है।

(5) शक्ति परीक्षण : 8-10 मास की आयु के तीन ग्रहणशील भेदों को फीड डोज के 1/10 वें अंश से और 3 ग्रहणशील भेदों का एक फीड डोज से आवश्यक रूप से संतृप्त किया जाता है। संतृप्त भेदों के साथ तीन भ्रूत-संबंध नियंत्रक भेद भी रखे जाते हैं। इन पशुओं की 11 दिनों की अवधि के लिए संरक्षण में रखा जाता है और उनका तापक्रम प्रतिदिन अभिलिखित किया जाता है। टीकाकृत पशु कोई तापीय स्थानीय भाषाकीकृत अभिवृद्धि दर्शाते नहीं करेंगे। 21 दिन संक्रमणोत्तर काल में टीकाकृत और नियंत्रण पशुओं को अन्तर वर्गीकृत मार्ग से उपभोग पाक्स विषाणु के 10,000 आई डी-50 से अभिवृद्धि किया जाता है। इन भेदों का तापक्रम 14 दिन तक अभिलिखित किया जाता है। टीकाकृत भेदों में स्थानीय या भाषाकीकृत अभिवृद्धि विकसित नहीं होती बावजूद जबकि नियंत्रण भेद में उच्च ऊपर स्थानीयकृत अभिवृद्धि या कुछ मामलों में भाषाकीकृत अभिवृद्धि भी विकसित हो सकती है।

5. लेबल लगाना : "विषाणु वैक्सीन" के साधारण विनिबन्ध में दया अधिकृत विशेषताओं का अनुपालन करेगा।

6. भण्डारण और समाप्ति की तारीख : ऐसा आश की जाती है कि यदि वैक्सीन का 50° से. से 20° से. श्रेष्ठ पर भण्डारित किया जाता है तो 12 मास तक अपनी शक्ति रख सकता है और 2° से. से 4° से. श्रेष्ठ पर तीन मास तक अपनी शक्ति बनाए रख सकता है।

उत्तक वर्धन पशुमहासारी वैक्सीन :

1. पर्याय : कोशिका वर्धन-पशुमहासारी वैक्सीन।

2. परिभाषा : उत्तक वर्धन पशुमहासारी वैक्सीन जीवित सपोषित पशुमहासारी विषाणु की हिमगठित विनिमिति है जिसे उत्तक वर्धन में अनुकूलित और संचालित किया जाता है।

3. विनिमिति : शुद्ध कोशिकाओं के (जो अथवा अन्य कोई अनुचित पशु) जो स्वस्थ और किसी विकृतिजन्य परिवर्तनों से मुक्त पशु के गुर्दे से लिए गए हैं, प्राथमिक या द्वितीय एकाणुपरत संवर्धन का प्रयोग किया जाएगा। जब द्वितीय संवर्धन का प्रयोग किया जाएगा तो उनमें मूल भावना और केंद्रित प्रकाश बना रहेगा। पशुमहासारी विषाणु का केबेटों विषेय पैसेज, स्तर 90 तहों से 100वां पैसेज के बीच का प्लोराइट का विषेय का जिसे पूर्वी प्रकाश पशुचिकित्सा अनुसंधान संगठन द्वारा विकसित किया गया है, प्रयोग किया जाएगा। एक काउंट (गोशावक) के गुर्दे से या कमिक क्ला से अब अधिकतम 3362 GI/89-2

शुद्ध कोशिकाओं (जो प्राथमिक से 10 पैसेज अधिक दूर नहीं होंगे) से निमित्त कोशिका एकाणुपरत संवर्धनों से कार्य परिणामित विषाणु को जो उसी बाउ से संतृप्त और एक साथ हो सज्जनकृत होगा, उपर्युक्त परिणामों में स्थायी कार्य हिमगठित किया जाएगा।

4. मात्रा : विषाणु वैक्सीन के साधारण मात्राओं की विशेषताओं की पूरा करेगा।

(क) वर्णन : शुष्क हृत्के पीले रंग वाली पपड़ियों जो बुलबुल न सीताइन या उभय प्रतिरोध सलाइन में वृक्षत बुल आए।

(ख) पहचान : (i) यह उपविषाणु या बकरे की पशुमहासारी विषाणु के आक्रमण से पशुओं की सुरक्षा करता है।

(ii) यह उत्तक संवर्धन उन पद्धतियों के अनुपात योग्य है जो इन विषाणु की वृद्धि को संवर्धित करने की सक्षम है। इन परीक्षण को कम से कम तीन पुनः-पुनः अवसरों पर विभिन्न पशुओं से अप्रत्यक्ष कोशिका संवर्धनों का प्रयोग करने हुए किया जाएगा।

(iii) विशिष्टता परीक्षण समुचित निम्नमापीकरण सीरम का प्रयोग करके किया जाएगा।

(ग) अनुवर्तता परीक्षण प्रत्येक बैच का परीक्षण जीवाणुिक और कबकालिक अनुवर्तता के लिए किया जाएगा ऐसा कि विषाणु वैक्सीन के लिए साधारण विनिबन्ध में दिया गया है।

(घ) अनाधिकार परीक्षण : यह परीक्षण प्रत्येक बैच पर कम से कम दो गिनी पिगों में और छह चूहों में किया जाएगा। कम से कम दो सप्ताह तक इन पशुओं की संरक्षणधीन, किसी प्रतिक्रिया को परखने के लिए रखा जाएगा।

(ङ) सुरक्षा और प्रभावोन्मादकता परीक्षण : 4 से 8 मास एम्ब्रियो को यादृच्छिक रूप से तीसरे सम्मिलित पुनर्गठित घनत्वपूर्ण बना प्रयोग करके किया जाएगा। यह वैक्सीन कम से कम दो ऐसे ग्रहणशील पशुओं में से प्रत्येक को उसे प्रतिरक्षण से मुक्त हो अवलोक रूप में अन्तर्सेपित किया जाएगा जिसमें 100 फीड डोज से गत माता अन्तर्विष्ट नहीं होती और दो और पशुओं के ऐसे एक फीड डोज (जो 100 टी सी आई डी 50 के आधार पर एक फीड डोज के रूप में अवलोकित हो) का 1 बटा 10वां भाग अन्तर्सेपित किया जाएगा। इन पशुओं को कम से कम दो वैक्सीन न किए गए पशुओं के साथ रखा जाएगा और तीन सप्ताह की अवधि के लिए संरक्षणधीन रखा जाएगा। वैक्सीन सुरक्षा परीक्षण पूरा करके किया जाएगा यदि इन पशुओं में अप्रत्यक्ष रोग लक्षण प्रतिक्रिया प्रदर्शित नहीं करने हैं।

तीन सप्ताह के अन्त में सभी चारों पशुओं के और दो सहवासी पशुओं सहित की उप पशु महासारी विषाणु के 10 आई डी 50 के अनुकूल डोज में पुनर्गठित किया जाएगा। यह वैक्सीन शक्ति/प्रभावोन्मादकता परीक्षण पूरा करेगा यदि सहवासी पशुओं में पशुमहासारी विकसित हो जाती है तथा सभी वैक्सीन किए गए पशु सामान्य रह जाते हैं।

5. लेबल लगाना : "विषाणु वैक्सीन" विषयक सामान्य विनिबन्ध का अनुपालन किया जाएगा। एक साइड में प्रत्येक एम्ब्रियो में कम से कम 50 प्रतिशत एम्ब्रियो पर निम्नलिखित मुद्रित होगा :-

- (1) टी सी आई डी वैक्सीन
- (2) बैच सं. बने सहित
- (3) प्रयोग के साधारण अनुदेश

6 व्याकरण : यदि वैक्सन-20° से. और 4° से. पर संडाफि को जाए तो प्रमाण 2 वर्ष और 6 मस के लिए अपना अनुमान बनाए रखेगी।

कैनाइन :—डिस्टेंपर वैक्सन

1 पर्याय कैनाइन डिस्टेंपर वैक्सन जोषित (हिम शुष्कित)

2 परिभाषा : यह एक हिम शुष्कित विनिमिति है जो या तो ऐसे विकसित करने जिसमें अंडे हों और जो कैनाइन डिस्टेंपर विषाणु के विभेद में अनुकूलित हो, उत्तकों से, या कोशिका संवर्धन से जिसमें उपान्वित विषाणु को संवर्धित किया गया है, विनिमित किया जाता है।

3 विनिमित : कैनाइन डिस्टेंपर वैक्सन का विनिमित ऐसे कोशिका संवर्धन से, जो विषाणु बहन करना हो या संगमित कोशिका एलास्टिक शिल्ली वाला हो, किया जाता है। वैक्सन की विनिमित के लिए केवल ऐसे स्टॉक बीज विषाणु का प्रयोग किया जाएगा जो शुद्ध सुरक्षित और प्रतिरक्षणार्थक साबित हो चुका हो। कुक्कुट भूष में संयोजित स्टॉक बीज विषाणु की रोगजनकता का परीक्षण कुक्कुट भूष परीक्षण द्वारा किया जाएगा। विषाणु के एक आयतन के विनिमित अनुवर्तक उष्मानिष्कृत सीरम के 9 आयतन के साथ मिला दिया जाएगा। घोल को 9 से 11 दिन की आयु वाले बीम कुक्कुट भूष के (एनबोटो) 0.1 मि.लि. ए.सी.एस. पर और (0.1 मि.लि.) के साथ संरोपित कर दिया जाएगा।

अनुकूलन अंडों को 7 दिनों तक प्रतिदिन बैडिल किया जाएगा। ऐसे अंडों को जिसकी मृत्यु 24 घंटों के दौरान होती है को हटा दिया जाएगा। ऐसे भूष जिनकी 24 घंटे के पश्चात् मृत्यु हो जाती है उनके सी.ए.एस. परीक्षण किए जाएंगे। जब आवश्यक हो तो मृत्यु का कारण अध्ययन करने के लिए भूष का संवर्धन किया जाएगा। संरोपण के 7वें दिन ऐसे परीक्षणों को परिणामित करना होगा।

उत्तरजोषी भूष और उनके सी.ए.एस. की परीक्षा की जाती है। यदि अप्रमामाण्य मृत्यु का अवलम्बन संरोपण के कारण हो तो सीड विषाणु अनुवर्तक है।

3 प्रतिरक्षाजनक परीक्षण 8-14 मप्साह की आयु के 13 ग्रहणशील कुक्कुटों (दस वैक्सन किए गए और 3 नियंत्रक) का प्रयोग इन परीक्षण के लिए किया जाएगा। इन पशुओं में से एक के नमूने ले लिए जाते हैं और कैनाइन डिस्टेंपर के विरुद्ध प्रतिरक्षण के लिए पृथक नमूनों का परीक्षण किया जाता है, दस अंडों को विषाणु की परीक्षणार्थक मात्रा में अनुवर्तित किया जाएगा और शेष 3 अंडों का प्रयोग वैक्सन न किए गए नियंत्रकों के रूप में किया जाएगा। इसकी डोज विषाणु अनुमान पर आधारित होगी। कम से कम 21 दिन संशामनोत्तर काल में वैक्सन किए गए और नियंत्रक उग्र कैनाइन डिस्टेंपर विषाणु को उगो डोज को अन्तःसांसप्रेषण रूप से प्रवेश करा दिया जाएगा और 21 दिनों तक 10 पशुओं का प्रतिदिन संशेक्षण किया जाएगा, तीन नियंत्रकों में से कम से कम दो की मृत्यु हो जानी चाहिए और शेष उत्तरजोषियों में कैनाइन डिस्टेंपर के विनिमित लक्षण प्रदर्शित होने चाहिए। 10 वैक्सन किए गए पशुओं में से कम से कम 9 को जीवित रहना चाहिए और संशेक्षण को अध्ययन के दौरान कैनाइन डिस्टेंपर के कोई रोग लक्षण प्रकट नहीं होने चाहिए। स्टॉक सीड विषाणु का प्रतिरक्षाजनक के लिए पांच वर्ष में कम से कम एक बार परीक्षण किया जाना चाहिए, यदि संडाफि को अनुचित शर्तों के अधीन इसे रखा गया हो। स्वास्थ्य समूह में से आठ दिन की आयु वाले कुक्कुट भूषों को उनके क्रोमोएलेस्टाक शिल्ली पर जीवाण्विक रूप से अनुवर्त विषाणु, विभेद अनुकूलित अंडों के निष्पन्न से संरोपित किया जाता है। पांच दिनों के उष्मानन के पश्चात् संक्रमित शिल्ली और भूषों की छटाई की जाती है। जीवाण्विक अनुवर्तता के लिए पृथक-

पृथक भूष का परीक्षण किया जाएगा संयमण से मुक्त भूष का समुचित माध्यमों में 20 प्रतिशत घोल बनाया जाता है। घोल को एक डोज को मात्रा एम्पुलों के वायुवीं हिमशुष्कित विनित करके हिम शुष्कित कर दिया जाता है।

एम्पुलों को निर्वीर में सीलबन्ध किया जाता है या सीलबन्ध करने के पूर्व कुछ भूष अनुवर्तक माध्यम में अधिकृत किया जाता है। अनुकूलतः विषाणु समुचित कोशिका संवर्धनों पर उगाए जा सकते हैं। कोशिकाएं घोल इन्हीं सहित संकलित की जाती हैं। एम्पुलों में एक डोज को मात्रा में वितरित की जाती है और हिम शुष्कित कर दी जाती है।

4. मानक :

(क) यह भूष उत्पाद है, सुखावो प्रेम किस्म की सामग्री है जो अल में भीष्ट पुनर्जीव हो जाती है।

(ख) पहचान : यह उद्योग अंडों के साथ एम को संगमित करता है। यह कैनाइन डिस्टेंपर प्रोटीन के द्वारा निष्प्रभावी कर दिया जाता है। ग्रहणशील केरों या अंडों में प्रविष्ट किए जाने के पश्चात् कोई अन्तःस्थानाकारित नहीं करता है बल्कि उन्हें रोग के विरुद्ध प्रतिरक्षित करता है।

(ग) भारता अन्तर्विषु, तैयार उत्पाद में भारता अन्तर्विषु 1.0 प्रतिशत से अधिक नहीं होगी।

(घ) अनुवर्तता परीक्षण : अनुवर्तता परीक्षण का अनुपातन उसी नीति से किया जाएगा जैसा कि “विषाणु वैक्सन” विषयक विनिबन्ध में वर्णित है।

(ङ) सुरक्षा परीक्षण : (1) चूहा सुरक्षा परीक्षण : पुन बनाई गई वैक्सन का लेवल पर निवारण परीक्षण किया जाएगा। चार सप्ताह की आयु वाले आठ चूहों की अन्तःमस्तिष्कीय रीति से 0.03 प्रतिशत प्रतिशत रीति से संरोपित किया जाएगा। दोनों समूहों को 7 दिन के लिए संशेक्षणधीन रखा जाएगा यदि संशेक्षण अवधि के दौरान दोनों समूहों में से 2 या अधिक चूहों में अनुकूल प्रतिक्रिया, जो उत्पादों पर आश्रय है, दिखाई पड़े तो वह बीच असंतोषप्रद है।

(2) खान सुरक्षा परीक्षण : दो स्वस्थ ग्रहणशील खानों को 8 दिनों से 10 दिन वैक्सन के डोजों से, जो अनुवर्त तनुकारी में पुनःजनयोजित किए गए हों, विहित मार्ग से संरोपित किया जाएगा और 21 दिन तक संशेक्षणधीन रखा जाएगा। कोई भी खान आवश्यक जिसे संरोपित किया गया है, किसी सांस्थ या निवमित प्रतिक्रिया का प्रदर्शन नहीं करेगा।

(च) शक्ति परीक्षण : विषाणु अनुपातन, तैयार उत्पादों के अन्तिम नमूनों को विषाणु अनुपातन द्वारा परीक्षित किया जाएगा और अवमान अवधि के भीतर, किसी समय परीक्षण किए जाने पर इसमें प्रति डोज 103.0 आई.पी. 50 से कम नहीं होना चाहिए।

(2) यह खानों पर किया जाएगा। निष्प्रभावी करने वाले डिस्टेंपर उवासीन एंटीवायोटिक से रहित 8-14 मप्साह की आयु के दो स्वस्थ ग्रहणशील खानों में से को एक वैक्सन के डोज के अवलम्बन रूप से अन्तःस्थित किया जाएगा। वैक्सन किए जाने के पश्चात् 14 दिनों तक प्रत्येक खान से सीरम नमूने इकट्ठे किए जाएंगे जिनमें 1 : 100 के तनुकरण में विनिमित निष्प्रभावी उवासीन एंटीवायोटिक होंगे।

5 लेबल लगाना :—“विषाणु वैक्सन” विषयक साधारण विनियम में अधिकृत लेबल लगाने की अपेक्षाओं की अनुपालन करेगा।

6 भंडारकरण और समाप्ति की तारीख:—हिमशुष्कित उत्पादों के लिए समाप्ति की तारीख एक वर्ष की होती जब उसका  $-20^{\circ}$  से. पर भण्डारकरण किया जाए। पक्षी संक्रामक एक्सनी शोध वैक्सीन (जीवित)

1. पर्याय पक्षी संक्रामक एक्सनी शोध वैक्सीन (जीवित) हिमशुष्कित।

2 परिभाषा:—यह निम्न उद्योग वाले पक्षी संक्रामक एक्सनीय विषाणु का हिमशुष्कित उत्पाद है जिसे भ्रूणीकृत मुर्गी के अंडे में उत्पन्न किया जाता है या कोशिका संवर्धनों में कपित किया जाता है।

3. विनिर्देश:—केवल ऐसे रटाक सीड विषाणु का प्रयोग किया जाएगा जो शुद्ध सुरक्षा और प्रतिकारकत्व जन्म हो। रटाक सीड के प्रत्येक लॉट का परीक्षण रोगजनकता के लिए निम्नलिखित विधि से कुक्कुट भ्रूण संरोपण परीक्षण द्वारा किया जाएगा।

सीड विषाणु के एक लॉट को अनुदैर्घ्य उष्मानिष्कृत विनिष्ट प्रतिस्तरम को 9 आयतनों के साथ निष्प्रभावी करने के लिए मिला दिया जाएगा और विषाणु वैक्सीन सीरम घोल को 9-11 दिन की आयु के कम से कम 20 पूर्णतः प्रहणशील कुक्कुट भ्रूणों में से प्रत्येक में अलान्टोइक मैक में सी. ए. एम. मि. लि. पर और 0.1 मि. लि. पर) संरोपित किया जाएगा। सात दिनों तक अंडे को निष्कंडित किया जाता है। प्रथम 24 घंटों के दौरान घटित होने वाली मृत्यु पर ध्यान नहीं दिया जाएगा। किन्तु मान्यता वाले परीक्षण के लिए संरोपणोत्तर 24 घंटे की अवधि में कम से कम 18 जीवनकक्ष में भ्रूण जीवित रहेंगे। 24 घंटों के पश्चात् मरने वाले सभी भ्रूणों और भ्रूणों से सी. ए. एम. की परीक्षा की जाएगी। यदि आवश्यक हो तो मृत्यु का कारण अवधारित करने के लिए भ्रूण उप संवर्धन सब कल्चर किया जाएगा। उस परीक्षण का संरोपणांतर 7वें दिन किया जाएगा और जीवित भ्रूणों की जिनमें सी. ए. एम. को सम्मिलित है परीक्षा की जाएगी। यदि रटाक सीड विषाणु पर मृत्यु और/या अग्रहता घटित हो तो लॉट अंतर्गोपजनक होगा।

रटाक सीड विषाणु के प्रत्येक लॉट की प्रतिकारकता के लिए निम्न-लिखित रूप में परीक्षा की जाएगी।

एक्सनी शोध के प्रति प्रहणशील एक ही आयु और आकार के कुक्कुटों का प्रयोग किया जाएगा। केवल पर लिखित सागू करने की पद्धति के लिए और प्रत्येक सीरी टाइप के लिए जिनके विरुद्ध सुरक्षा का दावा किया जाए 20 कुक्कुटों का प्रयोग वैक्सीनेट्स के रूप में किया जाएगा। प्रत्येक ऐसी सीरी टाइप के लिए, जिनके लिए संरक्षण का दावा किया जाए दस प्रतिरिक्त कुक्कुटों को वैक्सीनेटेड न किए गए नियंत्रण के रूप में रखा जाएगा। वैक्सीनेशन के पश्चात् 21 से 28 दिनों के दौरान सभी वैक्सीनेट्स और नियंत्रण को उग्र एक्सनीय विषाणु के वायुमंड द्वारा अभिक्रियित किया जाएगा। प्रत्येक ऐसे सीरी टाइप के लिए जिनके विरुद्ध सुरक्षा का दावा किया जाए वैक्सीनेट्स और नियंत्रणों का पृथक सेट प्रयोग किया जाएगा। अभिक्रियित विषाणु का अनुपात कम से कम  $10^{4.0}$  आई. ई. डी./50 प्रति मि. लि. होगा—प्रत्येक वैक्सीनेटेड नियंत्रणों से उत्तर अभिक्रिया के पांच दिनों में एक बार स्वास प्रणाली से स्वास लिया जाएगा। प्रत्येक स्वास को एक ऐसे परखनी में रखा जाएगा जिसमें सीम मि. लि. ट्रिप्नोल फास्केट शीश और एंटीबायोटिक है। परखतलियों और सर्वशों का संवर में पूरा-पूरा परिष्कृत किया जाएगा और अंडे के संरोपण तक  $40^{\circ}$  से. पर अंडे के संरोपित तक संवित रहने तक भण्डारित कर दिया जाएगा। प्रत्येक कुक्कुट स्वासों के लिए कम से कम 9 से 11 दिन की आयु वाले पांच कुक्कुट भ्रूणों का अलान्टोइक के कैविटी में प्रत्येक परखनी से शोध की 0.2 मि. लि. से संरोपित किया जाएगा। संरोपणोत्तर काल में सात दिनों तक सभी उत्तरजीवित भ्रूणों का प्रयोग आकसन करने में किया जाएगा। एक्सनीय स्वास विषाणु से मुक्ति के लिए सकारात्मक हो जाएगा जब भ्रूणों में से कोई विनिष्ट संक्रामक एक्सनीय विषाणु की विशद जैमे स्टाइन, कर्लीग गुर्दे के यूटेड कल्चर या मृत्यु संरोपण पर अवधि के 4.7 दिनों के दौरान घटित हो जाए।

विषाणु से निरोध होने के लिए 90 प्रतिशत नियंत्रणों का सकारात्मक साबित होना चाहिए। यदि 90 प्रतिशत से कम विषाणु से मुक्ति के लिए सकारात्मक हो तो रटाक सीड अंतर्गोपजनक है। रटाक सीड विषाणु की परीक्षा प्रतिकारकता के लिए 5 वर्ष में एक बार की जानी चाहिए यदि हम एक्सनीय विषाणु भण्डारण की मानक शर्तों के अधीन रखा गया है।

4. मानक:—(क) विषाणु तनुकरण में मजबूत हो घुल जाने वाला यह भूरा सफेद उत्पाद है।

(ख) पहचान (i) फिज्ड प्रयोग के लिए अनुदैर्घ्य के अनुसार गुंतुन की अंतर्बस्तुएं नियमित कर दी जाती हैं। 9-11 दिन की आयु वाले कुक्कुट भ्रूणों के अलान्टोइक कैविटी में ऐसे नियमित का 0.2 मि. लि. संरोपित किया जाएगा और इन्हें सात दिनों तक उपमावित किया जाएगा। उपमायन अवधि के अंत में इन भ्रूणों में संक्रामक एक्सनीय शोध के विशिष्ट विषाणु देख जाएंगे। अलान्टोइक ड्रव कुक्कुट और सी. सी. की अश्लिष्ट नहीं करेगा।

(ii) पक्षी संक्रामक एक्सनीय शोध विषाणु के विरुद्ध विनिष्ट प्रति स्तरम वैक्सीन विषाणु को निष्प्रभावी कर देंगे।

(ग) अंतर्बस्तु की अंतर्बस्तु:—सर्वर अंतर्बस्तु में अंतर्बस्तु 1.0 प्रतिशत से अधिक नहीं होगी।

(घ) अनुवर्तता या परीक्षण:—“विषाणिक वैक्सीन” विषयक आधारित विनिबन्ध के अधीन बणिज्य रूप में अंतर्बस्तु के संबंध में परीक्षण का अनुपात किया जाएगा।

(ङ) सुरक्षा परीक्षण:—एक ही खोल, जैव से लिए गए 5-10 दिन की आयु वाले दस स्वस्थ प्रहणशील कुक्कुट शवकों को विहित मार्ग से वैक्सीन के दस फील्ड डोजों से वैक्सीन किया जाएगा और साथ ही उसी बैच से पांच कुक्कुट शवकों को वैक्सीन न किए गए नियंत्रणों के रूप में रखा जाएगा तथा वैक्सीनेशन के पश्चात् 21 दिनों के लिए सप्रक्षणाधीन रखा जाएगा। प्रयोग किए गए एक से अधिक कुक्कुट शवकों में न तो रक्त एक्सनीय लक्षण प्रकट होंगे, और नहीं मृत्यु घटित होगी। वैक्सीन न किए गए नियंत्रणों में से कोई कुक्कुट शवक किमा रोग लक्षण का प्रकट नहीं करेगा।

(च) शक्ति परीक्षण: हिम शुष्कित उत्पाद को न्यूनतम विषाणविक अंतर्बस्तु प्रति पक्षी 10 आई. ई. 50 से कम नहीं होगी वैक्सीन की विषाणु अंतर्बस्तु नीचे लिखे रूप में अनुमानित की जाएगी।

हिम शुष्कित वस्तु का क्रमिक बसवार अनुकरण ट्रिप्नोल फास्केट रूप में तैयार किया जाएगा। 9-10 दिन की आयु वाले तीन से पांच भ्रूणीकृत अंडों को प्रत्येक तनुकरण के 0.1 मि. लि. से अलान्टोइक कैविटी में संरोपित किया जाएगा और सात दिनों तक निष्प्रक्षणाधीन रखा जाएगा। प्रथम 24 घंटे के दौरान घटित मृत्यु वाले मामलों को छोड़ दिया जाएगा। शेष जीवित भ्रूणों की परीक्षा संक्रमण के साध्य के रूप में की जाएगी और आई. ई. डी. 50 का आकसन रीड और मुर्ग पद्धति से रोगजनक और कार्बेड पद्धति में किया जाएगा।

5. लेबल लगाना:—विषाणु वैक्सीन विषयक विनिबन्ध के अधिष्कृत रूप में लेबल लगाने की अपेक्षा पूरी की जाएगी।

6. भण्डारण और समाप्ति की तारीख:—छह मास के लिए 10 से. पर भण्डारण किया जाएगा।

[सं. एक्स 11013/3/82 डी. एम. एस. एंड पी. एफ. ए.]

बिनीता राय, संयुक्त सचिव

विषय.

बीजधि और प्रसाधन सामग्री नियम, 1945, 1-5-79 तक यथा संशोधित रूप में स्वास्थ्य और परिवार कल्याण (स्वास्थ्य विभाग) के प्रकाशन में, जिसमें बीजधि और प्रसाधन सामग्री अधिनियम और नियम (पीपीपीएस/61) की सम्मिलित है, प्रस्तुत हैं। तत्पश्चात् उक्त नियमों में भारत के राजपत्र भाग II, खंड (3)(i) में प्रकाशित निम्नलिखित शब्दसूचनाओं द्वारा संशोधित किए गए हैं:—

1. सा.का.नि. 1241 तारीख 0-10-79
2. सा.का.नि. 1242 तारीख 6-10-79
3. सा.का.नि. 1243 तारीख 6-10-79
4. सा.का.नि. 1281 तारीख 12-10-89
5. सा.का.नि. 430 तारीख 18-4-80
6. सा.का.नि. 779 तारीख 26-7-80
7. सा.का.नि. 540(प्र) तारीख 22-9-80
8. सा.का.नि. 680(प्र) तारीख 5-12-80
9. सा.का.नि. 681(प्र) तारीख 5-12-80
10. सा.का.नि. 682(प्र) तारीख 5-12-80
11. सा.का.नि. 27(प्र) तारीख 17-1-81
12. सा.का.नि. 478(प्र) तारीख 6-8-81
13. सा.का.नि. 62(प्र) तारीख 15-2-82
14. सा.का.नि. 462(प्र) तारीख 22-6-82
15. सा.का.नि. 510(प्र) तारीख 26-7-82
16. सा.का.नि. 13(प्र) तारीख 26-7-82
17. सा.का.नि. 318(प्र) तारीख 1-5-84
18. सा.का.नि. 331(प्र) तारीख 8-5-84
19. सा.का.नि. 460(प्र) तारीख 20-6-84
20. सा.का.नि. 487(प्र) तारीख 2-7-84
21. सा.का.नि. 89(प्र) तारीख 16-2-85
22. सा.का.नि. 788(प्र) तारीख 10-10-83
23. सा.का.नि. 17(प्र) तारीख 7-1-84
24. सा.का.नि. 1049(प्र) तारीख 28-8-86
25. सा.का.नि. 1060(प्र) तारीख 5-9-86
26. सा.का.नि. 1113(प्र) तारीख 30-9-86
27. सा.का.नि. 71(प्र) तारीख 30-1-87
28. सा.का.नि. 570(प्र) तारीख 12-6-1987
29. सा.का.नि. 626(प्र) तारीख 2-7-87
30. सा.का.नि. 792(प्र) तारीख 17-9-87
31. सा.का.नि. 371(प्र) तारीख 24-3-88
32. सा.का.नि. 675(प्र) तारीख 2-6-88
33. सा.का.नि. 676(प्र) तारीख 2-6-88
34. सा.का.नि. 677(प्र) तारीख 2-6-88
35. सा.का.नि. 681(प्र) तारीख 6-6-1988
36. सा.का.नि. 735(प्र) तारीख 24-6-88

37. सा.का.नि. 813(प्र) तारीख 27-7-88
38. सा.का.नि. 944(प्र) तारीख 21-9-88
39. सा.का.नि. 43(प्र) तारीख 20-1-89 (शुद्धित)
40. सा.का.नि. 41(प्र) तारीख 20-1-89 (शुद्धित)
41. सा.का.नि. 100(प्र) तारीख 14-2-89 (शुद्धित)
42. सा.का.नि. 113(प्र) तारीख 12-4-89

## MINISTRY OF HEALTH AND FAMILY WELFARE

(Department of Health)

### NOTIFICATION

New Delhi, the 20th November, 1989

G.S.R. 1017(E).—The following draft of certain rules further to amend the Drugs and Cosmetics Rules, 1945, which the Central Government proposes to make in exercise of the powers conferred by sections 12 and 33 of the Drugs and Cosmetics Act, 1940 (23 of 1940), after consultation with the Drugs Technical Advisory Board, is hereby published, as required by the said sections, for the information of all persons likely to be affected thereby; and notice is hereby given that the said rules will be taken into consideration on or after the expiry of a period of thirty days from the date on which the copies of the Official Gazette in which this notification is published are made available to the public.

Any objections or suggestions which may be received from any person with respect to the said draft rules before the expiry of the aforesaid period of thirty days will be considered by the Central Government. Objections or suggestions, if any, may be sent to the Secretary to the Government of India, Ministry of Health and Family Welfare, New Delhi.

### DRAFT RULES

1. These rules may be called the Drugs and Cosmetics (Amendment) Rules, 1988.

2. In the Drugs and Cosmetics Rules, 1945, in Schedule F(1) art-I,

(1) Under the heading "(A) Provision Applicable to the production of bacterial Vaccines

(a) In paragraph 3, after entry 6, the following entries shall be inserted, namely:—

"7. Multi-Component Clostridial Vaccine.

8. Hemorrhagic Septicemia Vaccine Alum Treated";

(b) Under the monograph, "Anthrax Spore Vaccine (Living)",

(i) in para 4, for standard (g), the following shall be substituted, namely:—

"(g) Viable Count—the Vaccine when plated on suitable media should show

10 million viable spores per cattle dose and 5 million spores per sheep dose."

(ii) for para 6, the following shall be substituted namely :—

"(6) Expiry date:—The date of expiry of the potency of the vaccine shall be not more than two years from the date of manufacture if stored at 4°C and six months, if stored at room temperature";

(c) the following monograph and entries shall be inserted at the end, namely :—

#### Multicomponent Clostridial Vaccine

1. Synonyms.—Combined ana-culture of *Clostridium perfringens* type C and D, *Cl. septicum* and *Cl. Oedematiens*.

2. Definition.—It consists of four highly antigenic components containing the toxoids of *Cl. perfringens* type D, *Cl. Perfringens* type C, *Cl. Oedematiens* and *Cl. Septicum* which are prepared in double strength and then combined in such a proportion that would invoke adequate anti-toxin response in the vaccinated sheep against each antigen incorporated in the vaccine.

3. Preparation.—The above strains are grown separately in suitable liquid media under conditions which ensure maximum toxin production. The cultures are checked for purity and toxicity in mice. Solution of formaldehyde, I.P., of analytical grade is added to a 0.5 per cent final concentration and formalised cultures are kept at 37°C till the product is sterilised and atoxic. The formalised ana-cultures are pooled, precipitated by the addition of Aluminium chloride, 20 per cent solution in distilled water to have a final concentration of the Chemical to 10 per cent and PH adjusted to 6.0. The sedimented toxoid is reconstituted to its half the original volume in normal saline.

#### 4. Standards :—

(a) Description.—It is a whitish liquid when shaken thoroughly to contained killed bacteria and toxoid in suspension.

(b) Identification.—When injected into susceptible animals it stimulates the production of epsilon and beta antitoxins against *Cl. perfringens* type D and C and also antitoxins against *Cl. septicum* and toxin of *Cl. Oedematiens*.

(c) Sterility test.—Complies with the test of sterility described in general monograph on "Bacterial Vaccine".

(d) Safety test.—Four sheep each are inoculated with 10 ml. S/C of the product and these are observed for 7 days during which period the animals shall not show any local or systemic reaction.

(e) Potency test.—Eight sheep each are inoculated with 2 doses of vaccine S/C at an interval of 21 days and bled on 10th

day after 2nd inoculation for collection of serum for assessing the antitoxin titre against each antigen incorporated in the vaccine. The post-inoculation serum should contain not less than 2 i.u. of epsilon and beta antitoxins of *Cl. perfringens* and 2.5 i.u. of *Cl. septicum* antitoxin and 4 i.u. of *Cl. oedematiens* antitoxin.

5. Labelling and storage.—Shall comply with the requirements regarding labelling and storage as laid down in the general monograph on "Bacterial Vaccine".

6. Expiry date.—The expiry date of potency of vaccine shall not be more than 6 months from the date of manufacture.

#### Hemorrhagic Septicaemia Vaccine-Alum Treated

1. Synonyms.—*Pasteurella multocida* (*Yersinia Multocida*) vaccine-Alum treated.

2. Definition.—The vaccine is a formalised culture of a virulent strain of *Pasteurella multocida* in nutrient broth treated with potass alum

3. Preparation.—A highly potent strain of *Pasteurella multocida* type I in phase I is grown on nutrient broth at 37°C. The pure growth is killed by the addition of a solution of formalin I.P. in suitable concentration. (0.5 per cent). This is treated with potassium alum I.P. to give a final concentration of 1 per cent.

#### 4. Standard .—

(a) Description.—It is a white suspension containing dead bacteria and alum.

(b) Identification.—It protects susceptible animals against infection with *P. multocida*.

(c) Sterility test.—Complies with the test for sterility described under the general monograph on "Bacterial Vaccines".

(d) Safety test.—Four healthy rabbits each weighing 1 to 1.5 kg. are inoculated subcutaneously each with 5 ml. of the product. These shall be no untoward reaction during the period of observation for 7 days except slight local swelling. Alternatively two rabbits and six mice may be employed. The dose for mice will be 0.5 ml.

5. Labelling and Storage.—Shall comply with the requirements of labelling and storage as laid down in the general monograph as "Bacterial Vaccine".

6. Expiry date.—The date of expiry of potency of the vaccine shall be not more than six months from the date of manufacture.

(2) Under the heading “(B) Provisions Applicable to the Production of Viral Vaccines”.

(a) in paragraph 3, after entry (xi), the following shall be inserted, namely :—

(xii) Foot and Mouth Disease Vaccine (Inactivated);

(xiii) Canine Hepatitis Vaccine (Living);

(b) for paragraph 4, the following shall be substituted, namely :—

“4. Records.—The seed virus used in the preparation of vaccine shall, before being used for preparing a batch, be thoroughly tested for purity, safety, sterility and antigenicity by the generally accepted tests applicable to a particular virus. It shall not be more than five passages away from the stock seed virus, unless otherwise prescribed for a particular virus. The stock seed virus shall be maintained by seed-lot-system at specified passage level and tested for bacterial, mycoplasmal and extraneous viral contamination. The permanent record which the licensee is required to keep shall include a record of the origin, properties and characteristics of the seed virus from which the vaccines are made”;

(c) in paragraph 7, after sub-paragraph (ii), the following shall be inserted, namely :—

“(iii) The poultry birds from which eggs and cell culture for production of vaccines are obtained should be housed in a manner so as to keep them free from extraneous infection and shall be screened at frequent intervals for common bacterial, mycoplasmal and viral infections. The record of the tests and their results shall be maintained by the manufacturers.

(d) under the monograph “Fowl Pox Vaccine Chick Embryo Virus (Living)”, in paragraph 3, for the words :—

“Twelve to thirteen days old embryos are injected membrane (stock seed virus)”, the following shall be substituted, namely :—

“Twelve to thirteen days old embryos are injected with a suitable dilution of the suspension of the infected members (seed virus) of chick embryo adapted fowl pox virus”;

(e) Under the monograph “Fowl Pox Vaccine Pigeon Pox virus (Living)”, in paragraph 4, in sub-paragraph (c), after the second paragraphs, the following shall be inserted, namely :—

“Three of the test birds are injected intracerebrally with 0.2 ml. of 10 times of the field dose of the vaccine under test.

This group serves to indicate whether the product is free from the virus of infectious laryngotracheitis and similar diseases”.

(f) under the monograph “Ranikhet Disease Vaccine (Living)”, in paragraph 4, in sub-paragraph (c), the word “Coryza” occurring in the third paragraph shall be omitted and after the said third paragraph the following shall be inserted namely :—

“Three of the test birds are injected intranasally with 0.2 ml. of the vaccine to be tested. This group serves to indicate whether the product is free from virus of Coryza and similar diseases”.

(g) under the monograph “Ranikhet Disease Vaccine F Strain (Living)”, in paragraph 4, in sub-paragraph (c), for the figures “0.1”, the figures “1.0” shall be substituted;

(h) the following monograph and entries shall be inserted at the end namely :—

Foot and Mouth Disease Vaccine (Inactivated)

1. Synonym. Inactivated Tissue culture mono or polyvalent Foot and Mouth Disease Vaccine.

2. Definition. Foot and Mouth Disease Vaccine is a liquid product or preparation containing one or more types of foot and mouth disease virus which have been inactivated in such a way that its immunogenic property is maintained. It may also contain an adjuvant. The vaccine is described as monovalent, bivalent, trivalent or polyvalent depending on the number of types of virus used.

3. Preparation. The virus is propagated in suitable cell culture. The cell culture is infected with an appropriate inoculum of virus and incubated at a suitable temperature for multiplication of virus. The virus is harvested and cellular debris removed by filtration. Inactivation is carried out by a suitable agent such as formaldehyde solution or an aziridine compound. The adjuvant may be aluminium hydroxide and or saponin. In case of inactivated gel vaccine the antigen is concentrated by sedimentation at +4°C. For preparing a polyvalent vaccine, monovalent antigens are mixed in appropriate quantities to give the final mixture which is the formulated vaccine.

4. Standards :

(a) Description. Aluminium hydroxide gel vaccines settles down to variable degree on storage leaving the supernatant clear.

(b) Identification. It protects cattle against Foot and Mouth Disease due to homologous type/subtype of virus.

(c) Stability test. It shall comply with the tests for sterility as prescribed under the general monograph of viral vaccines”.

(d) **Safety test :** The test is carried out on fully susceptible cattle not less than 12 months of age and which have not been sensitized either by vaccination or previous infection. Inoculate 3 susceptible cattle each with 2 ml of finished product at multiple sites on tongue by intradermal route and observe for 4 days. The same animals are inoculated on 4th day with 3 cattle doses subcutaneously and are observed for a further period of 6 days. The animals should not develop any signs of FMD and remain normal.

(e) **Potency test :** Each batch of the vaccine is to be tested in susceptible cattle of not less than 15 months of age. The potency test in cattle can be done either by—

(i) **PD50 method :** The vaccine shall be tested by the determination of PD50 in susceptible cattle by challenging animals vaccinated with appropriate dilution of the vaccine made in adjuvanted or non-adjuvanted diluent as appropriate. A minimum of 5 animals should be used per dilution and 2 unvaccinated animals to be included as controls to the challenge. All animals are needle challenged with 10,000 ID<sub>50</sub> of the homologous strain of virus by inoculation on the tongue on the 21st day of post-vaccination.

The control animals are to be similarly challenged. Animals are observed for 10 days for the development of lesions. Unprotected animals shown generalised lesions due to FMD. Control animals must show generalised lesions. From the number of animals protected in each group the PD50 content of the vaccine is calculated. The vaccine passed the test if an observed PD50 value of 3 or greater is obtained in the test.

(ii) **Percentage protection method** in which groups of ten healthy susceptible cattle are each injected subcutaneously with the vaccinating dose and 14—21 days later the cattle are challenged by intradermal injection into three separate sites on the tongue with 10,000 ID<sub>50</sub> of the strain of virus used in the preparation of the vaccine. The vaccine can be passed if at least seven out of the ten in the group are protected against the development of generalised infection whereas all the controls should react by developing primary and secondary lesions observable in the mouth and the feet.

For other reasons and if cattle testing is not possible then the potency of the vaccine may be assessed in guinea pigs either by Lucam 'C' index or PD50 method by challenging those which have been previously vaccinated, provided that a correlation has been established between guinea pig challenge test and cattle challenge results.

The estimation of serum neutralizing antibody titre in cattle may be considered as a supportive

test to evaluate potency of vaccine.

However, potency testing of vaccines in cattle, of batches whenever by other accepted methods of testing is in doubt or atleast one out of every five batches, be undertaken.

5. **Labelling :** It is labelled as described under the requirements of "Labelling" as laid down in the general monograph, with the additional requirements that the label on the container states the virus types used in the preparation.

6. **Storage :** It should be protected from light and stored between 4°C to 8°C. Under these conditions it may be expected to retain its potency for not less than 12 months. Freezing of aluminium hydroxide vaccine must be avoided. The frozen product will not be fit for use.

### Canine Hepatitis Vaccine (Living)

1. **Synonyms.**—Infectious Canine Hepatitis Vaccine (Living), Canine Hepatitis Cell Culture Vaccine.

2. **Definition.**—Canine Hepatitis Vaccine (Living) is a freeze dried preparation of tissue culture fluid containing the cell culture adapted canine hepatitis virus.

3. **Preparation.**—Canine hepatitis vaccine shall be prepared from virus bearing cell culture fluid.

Only stock seed virus which has been established as pure, safe and immunogenic shall be used in the preparation of the vaccine.

**Immunogenicity test.**—Each lot of stock seed virus shall be tested for immunogenicity as follows :—

Thirteen Canine hepatitis susceptible dogs, 8-14 weeks old shall be used for the test (10 vaccinates and 3 controls). Blood samples may be drawn from these animals and individual serum samples tested for the presence of antibodies against canine hepatitis virus. Ten dogs shall be injected subcutaneously with predetermined quantity of the virus and remaining 3 dogs are kept as unvaccinated controls. The dose calculation will be based on virus titration in suitable cell culture system. Not less than 14 days post vaccination, the vaccinated and controls shall each be challenged intravenously with virulent infectious canine hepatitis virus and observed daily for 14 days. At least 2 out of 3 controls should die and the survivors shall show the clinical signs of canine hepatitis. Nine out of ten vaccinated dogs shall survive and shall not show any signs of infectious canine hepatitis during the observation period.

The stock seed virus shall be tested once in 5 years in maintained under standard conditions as prescribed.

The stock seed virus may be inoculated on a suitable tissue culture system and may be incubated for five to seven days.

The tissue culture fluid is then harvested and titrated in cell culture system for virus content. After appropriate dilution and pooling, the material is stored at minus 20°C until freeze dried. Each vac-

cine dose shall contain not less than 10 TCID<sub>50</sub> dose.

#### 4. Standards :—

- (a) Description:—The dried product is a pinkish cream material readily dispersible in water. The reconstituted vaccine is a pinkish liquid.
- (b) Identification.—It causes characteristic cytopathic effect in dog, pig and ferret kidney monolayers. This can be neutralised by specific antiserum. When inoculated into dogs, the development of specific neutralizing antibodies can be demonstrated by suitable serological tests.
- (c) Moisture content :—In the finished product moisture content shall not exceed 1.0 per cent.
- (d) Sterility test :—Shall comply with the tests for sterility as described under the general monograph on "Viral Vaccines".
- (e) Safety test :—Mouse safety test.—Vaccine prepared for use as recommended on the label shall be tested. Eight mice shall be inoculated intracerebrally with 0.03 ml and 8 mice shall be inoculated intraperitoneally with 0.5 ml. Both the groups shall be observed for seven days. If unfavourable reaction attributable to the product occurs in two or more mice in either group during their observation period, the batch is unsatisfactory.

Dog Safety test :—Each of the two susceptible pups aged 8-14 weeks shall be injected with vaccine equivalent of 10 vaccinating doses from the batch reconstituted with sterile diluent and administered in the manner recommended on the label and observed for 21 days. None of the pups shall show any unfavourable reaction during the period of observation.

- (f) Potency test, Virus Titration :—Samples of finished product shall be tested for virus titre in suitable cell culture system. The batch shall have a virus titre of not less than 10 3.5 TCID<sub>50</sub> dose.

Potency test in dog :—Two healthy susceptible dogs of 8-14 weeks of age shall be injected subcutaneously with one vaccine dose. 14 days after vaccination, specific neutralizing antibodies from both the dogs shall be demonstrable by serological tests.

5. Labelling :—Shall comply with the requirement for labelling as laid down in the general monograph on "Viral Vaccines".

6. Storage :—The dry product shall be stored at temperature of minus 20°C or below. The vaccine is expected to retain its potency for about 6 months in the freezing chamber of the refrigerator (temperature approximately minus 8°C).

### DUCK PLAGUE VACCINE

1. Definition :—Duck plague vaccine is a suspension of modified living virus prepared from infected chick embryos.

2. Preparation :—Fresh fertile hen's eggs obtained from Salmonella free flocks are incubated in an Incubator. Nine days old embryos are injected with 0.2 ml of the suitable dilution (1 in 100) of the suspension of the virus, on the CAM and incubated at 37°C for 5 days post-inoculation. Dead embryos of the 3rd, 4th and 5th days post-inoculation are harvested. The embryos (Devoid of head and legs), clear fluid and the membranes are collected and homogenised in a Blender, ampouled in 0.5 ml. quantities and freeze dried.

#### 3. Standards :—

- (a) Description :—Light brown scales.
- (b) Identification :—This product affords protection to the ducks against duck plague.
- (c) Safety test :—Four healthy, 8 to 12 weeks old ducks weighing not less than 600 gms are inoculated subcutaneously with 1 ml of 10 dilution of the vaccine and observed for a period of 14 days. During the period of observation, the ducks shall not show any untoward reaction.
- (d) Sterility test :—Shall comply with the test for sterility described in the general monograph on "Viral Vaccines".
- (e) Potency test :—Six susceptible ducks 8 to 12 weeks old each weighing not less than 600 gms. are inoculated subcutaneously with 1 ml of 10 dilution of the vaccine. 14 days later these ducks are challenged subcutaneously each with 1 ml of 10 dilution of the virulent duck plague virus (100 DEID.) alongwith 2 unprotected young ducks of about 8-12 weeks age. The unprotected ducks shall show symptoms of duck plague and die within 10 days, while the protected ducks shall remain normal during the observation period of 14 days.

4. Labelling :—Should comply with the requirements of labelling as laid down in the general monograph on "Viral Vaccines".

5. Storage :—Vaccine when stored at minus 15°C to minus 20°C may be expected to retain its potency for one year and about three months if stored in the freezing chamber of Refrigerator i.e. minus 5°C.

### AVIAN ENCEPHALOMYELITIS VACCINE (LIVING)

1. Synonymy :—Avian Encephalomyelitis Vaccine—Freeze dried.

2. Definition :—A virus bearing tissue and fluid suspension from embryonated hen's eggs.

3. Preparation :—The stock seed virus which has been established as pure, safe and immunogenic shall be used for preparing the vaccine.



(i) Each lot of stock seed virus shall be tested for pathogenicity by chicken embryo inoculation test.

(a) One dose of the seed lot shall be mixed with 9 volumes of sterile heat inactivated specific antiserum to neutralise vaccine virus in the product.

(b) After neutralization, 0.2 ml. of serum vaccine mixture shall be inoculated into each of at least 20 fully susceptible chicken embryos (0.1 ml of the inoculum shall be inoculated on CAM of 9-11 days old embryos and 0.1 ml in the allantoic sac).

(c) Eggs shall be candled for 7 days. Deaths occurring during first 24 hours shall be discarded but at least 18 viable embryos shall survive 24 hours post inoculation for a valid test. All embryos and CAMs from embryos which die after the first day shall be examined.

(d) If the death or abnormality attributable to the inoculum occur, the seed lot is unsatisfactory.

(ii) Immunogenicity test :—Avian encephalomyelitis susceptible chicks, all of same age (8 weeks old) shall be used. 20 chickens shall be inoculated with the field dose of the virus by prescribed route. Ten additional chickens of same age and flock shall be held as unvaccinated controls.

At least 21 days post vaccination, the controls and vaccinates shall be challenged intracerebrally with virulent avian encephalomyelitis virus, and observed each for 21 days. At least 80 per cent of controls shall show signs of avian encephalomyelitis or die. At least 19 of 20 vaccinates shall remain free from clinical avian encephalomyelitis during the observation period for the stock seed virus to be satisfactory.

#### 4. Standards :—

(a) Description :—Greyish white flakes easily dispersible in the diluent.

(b) Identification :—At least 5-6 days old embryonated eggs (from hens with no history of infection with avian encephalomyelitis) shall be inoculated with 0.1 ml of undiluted vaccine into the yolk sac and kept in incubator and then transferred to the brooder where they are allowed to hatch. The hatched chicks shall be raised for 7 days. More than 50 per cent of hatched chicks shall manifest the typical symptoms (weak-leg, leg paralysis, tremore etc.) at the end of this period.

(c) Moisture content :—Shall not exceed 10 per cent.

(d) Sterility test :—Shall comply with the test for sterility described under general monograph on "Viral Vaccines".

(e) Safety test :—At least 25 avian encephalomyelitis susceptible birds (6—10 weeks of age) shall be vaccinated with 10 field doses

by the recommended route and observed each day for 21 days. If unfavourable reactions attributable to the vaccine occur during the observation period, the batch of vaccine is unsatisfactory.

#### (f) Potency Test :—

(i) The vaccine shall be titrated for virus content. To be eligible for release, the batch shall have a virus titre of at least  $10^{6.0}$  EID<sub>50</sub> per dose.

(ii) At least 10 susceptible chickens shall be vaccinated with the field dose of the vaccine by prescribed route and 10 chickens from same batch and source shall be kept as unvaccinated controls.

At least 21 days post-vaccination, both the groups shall be challenged intracerebrally with Virulent avian encephalomyelitis virus and observed for 21 days. At least 8 out of 10 controls shall develop recognisable signs or lesions of avian encephalomyelitis and at least 8 out of 10 vaccinates should remain normal.

5. Labelling :—Shall comply with the requirement of labelling as laid down in general monograph on "Viral Vaccines".

#### MAREK'S DISEASE VACCINE (LIVING)

1. Synonyms :—Herpes virus of turkey vaccine, HVT vaccine (Living).

2. Definition :—Marek's disease vaccine is a suspension of cell free fluid containing live virus.

3. Preparation :—The stock seed virus which has been established as pure, safe and immunogenic in avian species shall be used for preparing the seed virus for vaccine production.

(i) Safety Test :—The stock seed virus shall be non pathogenic for chickens as determined by the following procedure :

The groups of at least 25 chickens each at one day of age shall be used. These chickens shall be of the same source and batch, be susceptible to Marek's disease and be kept in isolated group.

Group I : Each chicken shall be injected with 0.2 ml of 10 times as much viable virus as will be contained in one dose of vaccine by intramuscular route.

Group II : Shall serve as controls. At least 20 chickens in each group shall survive for four days post injection. All chickens that die shall be necropsied and examined for lesions of marek's disease and cause of death. The test shall be judged according to the following :—

At 120 days of age, the remaining chicken in both the groups shall be weighed, killed and necropsied. If at least 15 chicken in each of these two groups

have not survived the 120 days period of if any of the chicken of group-I have gross lesions of Marek's disease at necropsy or if the average body weight of the chickens in Group-I is significantly (statistically) different from the average of Groups II at the end of 120 days, the lot of stock seed virus is unsatisfactory.

(ii) Purity Test :—Shall be conducted in chickens and no lesions other than those typical of Turkey Herpes virus shall be evidenced.

(iii) Immunogenicity test :—Sixty susceptible day old chicks are used. Thirty of them inoculated with the seed virus in a dose corresponding to the field dose of the final vaccine and 14-21 days later challenged by intrabdominal route with virulent Marek's disease virus, alongwith the other 30 non-vaccinated control chicks. At the end of the observation period when the chicks are 20 weeks old, the surviving chickens are examined for the presence of antibody against Marek's disease by serological tests and post mortem inspection for lesions of Marek's disease.

Any bird dead is thoroughly examined and the cause of death ascertained by necropsy/histopathological examination. All the surviving birds are killed and necropsied. The protection index (P I) is determined by following procedure :

1.  $\%MD = \frac{\text{No. with MD lesions} \times 100}{\text{No. with MD lesions} + \text{No. of survivors (effective number)}}$
2. Per cent MD in controls—per cent MD  
 $P. I. = \frac{\text{in vaccinated} \times 100}{\text{Per cent MD in controls}}$   
 Master seed virus should have P I of at least 80 per cent.

Eighty per cent of the chicks in the control group must fall ill specifically. If more than 80 per cent of the vaccinated chickens do not show symptoms or signs of Marek's disease, the seed virus is regarded as sufficiently effective and can be used for production of vaccine.

The seed virus is propagated in duck embryo fibroblast cell culture, chick embryo fibroblast or any other suitable cell culture (specific pathogen free SPF flock) and when the peak passage level is attained, the cell monolayer is suspended in cold diluent of the following composition :

SPGA Stabilizer  
 0.218 M Sacrose  
 0.0038 M monosodium phosphate  
 0.0072 M dipotassium phosphate  
 L Monosodium glutamate 0.0049 M  
 1 per cent bovine albumin (Fraction V)

0.25 per cent EDTA (Sterilised by setiz filtration and stored at minus 10°C). The virus is freed from cells by ultrasonication for 3 minutes (interrupted after every 30 seconds) at 100 MA and freeze dried at minus 60°C preferably in shelf freeze dried in convenient volumes. The doses per ampoule vial is calculated after titrating the freeze dried product in terms of plaque forming units (PFU) in the corresponding cell monolayers.

#### 4. Standards :—

- (a) Description :—The cell free freeze dried HVT vaccine looks uniformly greyish in colour and easily dispersible in the specified diluent.
- (b) Identification :—The vaccine on inoculation in suitable cell culture system shall cause cytopathic effect typical of Herpes virus of Turkey. Specific antiserum of Herpes virus of Turkey shall neutralize the cytopathic effect.
- (c) Moisture content :—Moisture content shall not exceed one per cent.
- (d) Sterility test :— Shall comply with the test prescribed in general monograph on "Viral Vaccines".
- (e) Safety test :—At least 25 one day old chickens shall be injected with ten times of the field dose of vaccine by intramuscular route. The chickens shall be observed each day for 21 days. Chickens dying during the period shall be examined. Cause of death determined and the results recorded as follows :—
  - (i) If at least 20 chickens do not survive the observation period, the test is inconclusive.
  - (ii) If lesions of any disease or cause of death are directly attributable to the vaccine, the vaccine is unsatisfactory.
- (f) Potency test :—The sample shall be titrated in the cell culture system. A satisfactory batch shall contain at least 1500 plaque forming units (PFU) per dose at release and maintain at least 1000 PFU till the end of expiry period.

5. Labelling :—Shall comply with the requirements of labelling as laid down in general monograph on "Viral Vaccines".

6. Storage and expiry date :—The freeze dried cell free HTV vaccine may be stored at 4°C for 6 months.

#### GOAT POX VACCINE (LIVING CELL CULTURE)

1. Synonym :—Goat Pox Vaccine (living), Attenuated goat pox vaccine.

2. Definition :—Goat Pox Vaccine is freeze dried preparation, prepared by growing attenuated goat pox virus in kid kidney/testicular cell culture.

3. Preparation :—Primary kidney/testicular cell cultures of disease free kid are used. The monolayers infected with the seed virus are incubated at 37°C. The cultures are harvested by three cycles of freezing and thawings 6 to 7 days post infection when more than 80 per cent cells show CPE. The suspension is centrifuged at 1000 rpm for 10 minutes to remove cellular debris before being stored at minus 20°C. The suspension is freeze dried after addition of 5 per cent Lactalbumin hydrolysate and 10 per cent sucrose.

#### 4 Standard :—

(a) Description :—Light yellow colour.

(b) Identification :—The product affords protection to goat against goat pox.

(c) Moisture content :—The moisture content shall not exceed 1.0 per cent.

#### (d) Safety tests :—

(i) Laboratory animals : Six mice, 3 guinea pigs and 3 rabbits are inoculated with 0.2 ml. intraperitoneally, 0.5 ml. and 1.0 ml. subcutaneously, respectively with 10 filed doses of the vaccine. The inoculated animals during the observation period of 10 days shall remain normal.

(ii) Goat :—Two susceptible goats of 6 to 8 months of age are inoculated in post-exillary region by subcutaneous route with one hundred filed dose of the vaccine. The inoculated animals shall not develop more than a local reaction of 2 to 3 cms. These animals shall be observed for 10 days.

(e) Sterility test :—Shall comply with the test for sterility described under the general monograph on "Viral Vaccines".

(f) Titration in cell culture :—Four randomly selected samples are inoculated in kid kidney cell cultures using 5 tubes for each dilution. The titration shall be repeated thrice. One thousands TCID<sub>50</sub> is used as a field dose.

(g) Potency Test :—The three susceptible goats (8-10 months) are inoculated with 1/10th filed dose and 3 susceptible goats (8-10 months) with one filed dose, subcutaneously. Three incontract controls are also kept with the inoculated goats. These animals are observed for a period of 14 days and their body temperature recorded daily. The vaccinated animals shall not show any thermal, local or generalised reaction. Twenty one days postinfection, the vaccinated and controls are challenged with 10,000 TCID<sub>50</sub> of virulent goat pox virus by intradermal route. The temperature of these goats are recorded for a period of 14 days. The vaccinated goats shall not

develop localised or generalised reaction while control goats shall develop high fever, localised reaction or even generalised reaction in some cases.

5. Labelling :—Shall comply with requirements of labelling as laid down in the general monograph on "Viral Vaccines".

6. Storage and expiry date:—The vaccine is expected to retain its potency for 12 months if stored at minus 15°C to minus 20 degree C and for three months at 2 to 4°C.

#### SHEEP POX VACCINE (INACTIVATED)

1. Synonym:—Formal gel sheep pox vaccine.

2. Definition:—Sheep pox vaccine is a formaline inactivated gel treated tissue vaccine.

3. Preparation:—Healthy susceptible sheep of 8-12 months of age are inoculated subcutaneously with 500 ml. of the 1:100 dilution of the Russian Virulent Sheep Pox Virus. Seventh to eight day post inoculation skin of the abdomen alongwith the oedema is collected. The infected tissues are homogenised in 10 per cent concentration in phosphate buffer (ph 7.4—7.6) which after the extraction of the virus is mixed with sterile gel and buffer in following proportion:—

6 per cent aluminium hydroxide gel—50 per cent.

Phosphate Buffer (pH 7.6)—35 per cent.

10 per cent suspension—15 per cent.

This is later formalised and kept at 20—25°C/10°C for varying periods.

#### 4. Standards:—

(a) Description :—It is a greyish white suspension. During storage the gel settles at the bottom, upper layer of the suspension is clear.

(b) Identification :—This product affords protection to sheep against sheep pox.

(c) Safety test :—This is carried out by inoculating 2 white mice with 0.2 ml., one guinea pig with 1.0 ml. and one rabbit with 3.0 ml. of vaccine. The animals should remain clinically healthy for 10 days.

(d) Sterility test :—This is done by seeding the vaccine on usual bacteriological media. The plates and tubes are incubated for 10 days at 37°C. If the pathogenic bacteria are found, the vaccine is rejected while with non-pathogenic bacteria the vaccine is passed for field use.

(e) Potency test :—This is done by inoculating 4 non-immune susceptible sheep preferably exotic breed of 1-2 years, with 3 ml. of vaccine in the thigh, subcutaneously.

The vaccinated sheep are challenged 15 days after inoculation alongwith 3 controls each with 0.1 ml. of virulent virus containing 200 infective doses intradermally under the tail. The sheep are observed

for 10 days and their skin reaction recorded. The vaccine is considered potent if all the vaccinated sheep do not show thermal or local skin reaction. Vaccine is also potent if 3 vaccinated animals do not develop any reaction and one shows abortive skin reaction, while atleast 2 of the 3 controls develop typical sheep pox reaction at the site of inoculation.

5. Labelling:—Shall comply with the requirements of labelling as laid down in the general monograph on "Viral Vaccines".

6. Storage :—The vaccine shall be stored at 4 to 5°C. It keeps well at above temperature upto 12 months.

#### SHEEP POX VACCINE (LIVING CELL CULTURE)

1. Synonym:—Sheep pox vaccine (Living) attenuated sheep pox vaccine.

2. Definition:—Sheep pox vaccine is freeze dried preparation prepared by growing attenuated sheep pox virus in lamb kidney testicular cell cultures.

3. Preparations :—Primary cell cultures prepared from kidney testicles of disease free lambs are used. The monolayers infected with the seed virus are incubated at 37°C. The cultures are harvested by 3 cycles of freezing and thawing 6 to 7 days post infection when more than 80 per cent cells show C.P.E. The suspension is centrifuged at 1000 r.p.m. for 10 minutes to remove cellular debris before being stored at minus 20°C. The suspension is freeze dried after addition of 5 per cent Lactalbumin hydrolysate and 10 per cent sucrose.

4. Standards :—

(a) Description:—Light yellow colour.

(b) Identification:—The product affords protection to sheep against sheep pox.

(c) Moisture contents:—The moisture contents should not exceed 1.0 per cent.

(d) Safety tests:—

(i) Six mice, 3 guinea pigs and 3 rabbits are inoculated with 0.2 ml. intraperitoneally, 0.5 ml. and 1.0 ml., subcutaneously, respectively containing 10 field doses of the vaccine. The inoculated animals during the observation period of 10 days should remain normal.

(ii) One hundred field doses of the vaccine are inoculated sub-cutaneously into each of 2 susceptible sheep in postaxillary region. Inoculated animals shall not develop more than a local reaction of 2 to 3 cms.

(e) Sterility test:—Shall comply with the test for sterility as described under the general monograph on "Viral Vaccines."

(f) Titration in cell culture:—Four randomly selected samples reconstituted in a maintenance medium are inoculated in lamb kidney cell cultures using 5 tubes for each dilution. The titrations shall be repeated

thrice. The TCID<sub>50</sub> to be calculated by Reed and Muench method. One thousand TCID<sub>50</sub> is calculated as one field dose.

(g) Potency test:—Three susceptible sheep 8-10 months old are inoculated with 1/10th, field dose and 3 susceptible sheep with one field dose, subcutaneously. Three incontact controls are also kept with the inoculated sheep. These animals are observed for a period of 14 days and their temperature is recorded daily. The vaccinated animals should not show any thermal, local or generalised reactions. Twenty one days post infection the vaccinated and controls are challenged with 10,000 ID<sub>50</sub> of virulent sheep pox virus by intradermal route. The temperature of these sheep are recorded for a period of 14 days. The vaccinated sheep should not develop localised or generalised reaction while control sheep should develop high fever, localised reaction or even generalised reaction in some cases.

5. Labelling:—Shall comply with requirements of labelling as laid down in the general monograph on "Viral Vaccines".

6. Storage and expiry date :—The vaccine is expected to remain stable at minus 15°C to minus 20°C and three months at 2°C to 4°C.

#### TISSUE CULTURE RINDERPEST VACCINE

1. Synonyms—Cell culture Rinderpest Vaccine.

2. Definitions—Tissue culture Rinderpest vaccine is a freeze dried preparation of live modified rinderpest virus adapted to and propagated in cell culture.

3. Preparations:—Primary or secondary monolayer cultures of the kidney cells (Bovine or any other suitable animals) taken from kidney from healthy animals free from any pathological changes shall be used. When secondary cultures are used they shall have retained their original morphology and Karyotype. Kabete 'O' stain of Rinderpest virus developed by East African Veterinary Research Organisation (Plowrights stain, between the passage levels of 99th and 100th passages) shall be used. The virus harvested from cell monolayer culture prepared from the kidneys of a single calf or serially cultivated bovine kidney cells (Not more than 10 passages away from the primary) inoculated with the same seed and harvested together, will be freeze dried with stabilisers in suitable quantities.

4. Standards:—It complies with the requirements of general standards of viral vaccines.

(a) Description:—Dry light yellow coloured flakes readily soluble in chilled saline or buffered saline

(b) Identifications :—(i) Protects cattle against a subsequent challenge with virulent or caprinised rinderpest virus.

- (ii) It is titrable in tissue culture systems capable of supporting the multiplication of this virus. The test shall be made on at least three separate occasions using cell culture derived from different animals.
- (iii) Specificity test shall be performed using an appropriate serum neutralisation test.
- (c) Sterility tests:—Each batch shall be tested for bacterial and mycotic sterility as given in general monograph on "Viral Vaccines".
- (d) Innocuity test:—Shall be made on each batch in at least two guinea pigs and six mice. These animals shall be observed for at least two weeks for any untowards reaction.
- (e) Safety and efficacy test:—The test for safety and efficacy shall be performed using the pooled reconstituted contents of not less than 4 ampoules taken at random. The vaccine shall be injected subcutaneously into each of at least two susceptible cattle free from specific antibodies using the quantity containing not less than 100 field doses and two further cattle using 1/10th of a field dose (calculated on the basis of 1000 TCID<sub>50</sub> as one field dose). The animals shall be housed with at least two unvaccinated animals and observed for a period of three weeks. The vaccine passes the safety test if the cattle show no signs of unusual clinical reactions.

At the end of three weeks all the four animals will be challenged alongwith two incontact cattle with a challenge dose of not less than 10<sup>4</sup> ACID<sub>50</sub> of virulent Rinderpest virus. The vaccine passes the potency/efficacy test if the incontact animals develop rinderpest and all the vaccinated animals remains normal.

5. Labelling:—Shall comply with general monograph on "Viral Vaccines". Each ampoule or at least 50 per cent ampoules in a lot shall contain at least the following print:—

(i) TCRP Vaccine.

(ii) Batch No. with year.

(iii) General instructions for use.

6. Storage:—The vaccine when stored at minus 20 degree C and plus 4 degree C will maintain its titre for 2 years and 6 months, respectively.

#### CANINE DISTEMPER VACCINE

1. Synonyms:—Canine Distemper Vaccine (Living)—freeze dried.

2. Definition:—It is a freeze dried preparation of either tissues from chick embryo containing egg adapted strain of canine distemper virus or the in which modified virus has been cultivated.

3. Preparation:—Canine distemper vaccine shall be prepared from virus bearing cell culture, fluid or infected chorioallantoic membrane. Only stock seed

virus which has been established as pure, safe and immunogenic shall be used for the preparation of vaccine. Stock seed virus propagate in chicken embryo shall be tested for pathogen by chicken embryo test. One volume of the virus shall be mixed with 9 volume of specific sterile heat inactivated serum to neutralise the virus. Mixture shall be inoculated into twenty 9 to 11 days old chicken embryo (with 0.1 ml. on CAM and 0.1 ml. in allantoic sac). Embryonated eggs shall be candled for 7 days daily. Deaths occurring in the first 24 hours shall be discarded, CAMS of Embryos which die after 24 hours shall be examined. When necessary embryo sub culture shall be made to determine the cause of death. The test should be concluded on the 7th day post inoculation.

The surviving embryos and their CAMS are examined. If deaths or abnormality due to the inoculum occur, the seed virus is unsatisfactory.

Immunogenicity test :—Thirteen susceptible dogs 8-14 weeks old, shall be used for the test (ten Vaccinates and 3 controls). Blood samples are drawn from these animals and individual sample is tested for antibodies against canine distemper. Ten dogs shall be injected with a predetermined quantity of the virus and remaining 3 dogs are used as unvaccinated controls. The dose shall be based on the virus titration. At least 21 days post infection the vaccinated and controls shall be challenged intramuscularly with the same dose of virulent canine distemper virus and the animals are observed each day for 21 days. At least 2 out of 3 controls should die and survivor should show the symptoms typical of canine distemper. At least 9 out of 10 vaccinated animals should survive and should not show any clinical signs of canine distemper during the observation period. The stock seed virus should be tested for immunogenicity, at least once in 5 years, if maintained under suitable conditions of storage. Eight days old chicken embryos from a healthy flock, are inoculated on their chorioallantoic membrane with bacteriologically sterile virus suspension of egg adapted strain. After incubation for a period of five days, infected membrane and embryos are harvested. The individual embryo is tested for bacterial sterility. Those free from bacterial contamination are made into a 20 per cent suspension in a suitable medium. The suspension is distributed in a single dose quantity into the ampoules of vials and freeze dried.

The ampoules are sealed under vacuum or with pure dry sterile nitrogen before sealing. Alternatively, the virus may be grown on the suitable cell culture. Cells along with the suspending fluid is harvested, distributed in single dose quantity in ampoules and freeze dried.

4. Standards :—

(a) Description:—It is a dry product, pinkish cream material, readily dispensible in water.

(b) Identification:—It infects CAM of fertile eggs. This is neutralised by canine distemper antiserum. It does not cause distemper after injection into susceptible ferrets or dogs but immunizes them against the disease.

- (c) Moisture content :—Moisture content in the finished product shall not exceed more than 1.0 per cent.
- (d) Sterility test:—Shall comply with the test for sterility as described in the general monograph on "Viral Vaccines".
- (e) Safety tests:—(i) Mice safety test; Reconstituted vaccine as recommended on the label shall be tested.

Eight mice, 4 weeks old shall be inoculated intracerebrally with 0.03 ml. and 8 mice shall be inoculated intraperitoneally with 0.5 ml. Both groups shall be observed for 7 days, if unfavourable reaction attributable to the product in either 2 or more mice in either group is observed during observation period, the batch is unsatisfactory.

(ii) Dog Safety test :—Two healthy susceptible dogs are inoculated with 8 to 10 vaccinating doses of the vaccines rehydrated in sterile diluent as per the prescribed route and observed for 21 days. None of the vaccinated pups should show any local or systemic reaction.

- (f) Potency test:—Titration : Final samples of finished product shall be tested for virus titre, and when tested at any time within the expiry period, it should contain not less than  $10^{3.0}$  ID<sub>50</sub> per dose.

(ii) It shall be carried out in dogs. Two healthy susceptible dogs each of 8—14 weeks of age free from distemper neutralizing antibodies, are injected subcutaneously each with one vaccinating dose. Serum samples shall be collected from each dog 14 days after vaccination and these shall have specific neutralizing antibodies at a dilution of 1 : 100.

5. Labelling :—Shall comply with the requirements of labelling as laid down in the general monograph on "Viral Vaccines".

6. Storage and expiry date:—For the freeze dried product, the expiry date is one year when stored at minus 20°C.

#### AVIAN INFECTIOUS BRONCHITIS VACCINE (LIVING)

1. Synonyms:—Avian Infectious Bronchitis Vaccine (Living) freeze dried.

2. Definition:—It is a freeze dried product of low virulent Avian Infectious Bronchitis Virus grown in embryonated hen's eggs of cultivated in cell culture.

3. Preparation.—Only stock seed virus which has been established as pure, safe and immunogenic shall be used. Each lot of stock seed virus shall be tested for other pathogens by chicken embryo inoculation tests as follows :—

A lot of seed virus shall be mixed with 9 volumes of sterile heat inactivated specific antiserum to neutralise and the vaccine virus serum mixture shall be inoculated into each of at least 20 fully susceptible chicken embryos of 9—11 days old (0.1 ml. on CAM

and 0.1 ml. in the allantoic sac). Eggs are candled daily for 7 days. Deaths occurring during first 24 hours shall be disregarded but at least 18 viable embryos shall survive 24 hours post inoculation for a valid test. All embryo and CAMS from embryos shall be examined which die after 24 hours. If necessary embryo subcultures shall be made to determine the cause of death. The test shall be concluded on the 7th day post inoculation and surviving embryos including the CAM shall be examined. If death and/or abnormality attributable to the stock seed virus occur, the seed lot is unsatisfactory.

Each lot of stock seed virus shall be tested for immunogenicity as below :—

Bronchitis susceptible chickens of the same age and source shall be used. For each method of administration recommended on the label and for each serotype against which protection is claimed, 20 chicks shall be used as vaccinates. Ten additional chickens for each serotypes against which protection is claimed shall be held as unvaccinated controls. 21 to 28 days post vaccination all vaccinates and controls shall be challenged by eye drop with virulent Bronchitis virus. A separate set of vaccinates and controls shall be used for each serotype against which protection is claimed. The challenge virus shall have a titre of at least  $10^{4.0}$  EID<sub>50</sub> per ml. Trachea swabs shall be taken once 5 days post challenge from each vaccinates and controls. Each swab shall be placed in test tube containing 3 ml. of tryptose phosphate broth and antibiotics. The tubes and swabs shall be swirled thoroughly and stored at minus 40°C pending egg inoculation. For each chicken swabs at least 5 chicken embryos, 9-11 days old shall be inoculated in the allantoic cavity with 0.2 ml. of broth from each tube. All the embryos surviving 3rd day post inoculation shall be used in the evaluation. A tracheal swab shall be positive for virus recovery when any of the embryos show typical infections bronchitis virus lesions such as stunting, curling, kidney urates, clubbed down or death during 4—7 days post inoculation period.

90 per cent of the controls should prove positive for virus recovery. If less than 90 per cent of the controls are negative for virus recovery, the stock seed is unsatisfactory. The stock seed virus should be tested for immunogenicity once in 5 years provided it is maintained under standard conditions of the bronchitis virus storage.

#### 4. Standards :—

(a) Description :—It is greyish-white product easily dispersible in the diluent.

(b) Identification:—(i) The contents of the ampoule are suspended as per the instructions for the field use. The 0.2 ml. of the suspension shall be inoculated in the allantoic cavity of 9—11 days old chicken embryos and are incubated for 7 days. The lesions typical of infectious bronchitis shall be observed in the embryos at the end of incubation period. The allantoic fluid shall not agglutinate the chicken RBC's.

(ii) Specific antisera against avian infectious bronchitis virus should neutralise the vaccine virus.

(c) Moisture content.—Moisture content in the finished product should not exceed 1.0 per cent.

(d) Sterility test.—Complies with the test for sterility as described under the general monograph on "Viral Vaccines".

(e) Safety test.—Ten healthy susceptible chickens 5-10 days old from the same source, hatch shall be vaccinated with ten field doses of the vaccine and alongwith five chicks from same hatch as unvaccinated controls by the prescribed route and observed for 21 days post vaccination. Neither severe respiratory symptoms nor death shall occur to more than one experimental chicks. None of the unvaccinated controls shall show any clinical symptoms.

(f) Potency test.—The minimum virus content of the freeze dried product shall be not less than 3.5 10 EID<sub>50</sub> per bird. The virus content of the vaccine shall be titrated as below.

Serial ten fold dilution of the freeze dried material will be made in tryptose phosphate broth. Three to five embryonated eggs (9-11 days old) shall be inoculated with 0.1 ml. of each dilution into the allantoic cavity and observed daily for 7 days. Deaths occurring during the first 24 hours shall be discarded. The surviving embryos are examined for the evidence of infection and EID<sub>50</sub> shall be calculated by the Reed and Muench Method/Spearman and Karber method.

5. Labelling.—Shall comply with the requirement for labelling as laid down in the general monograph on "Viral Vaccine".

6. Storage and expiry date.—Can be stored at 4°C for six months.

[No. X-11013/2/82-DMS & PFA]

VINEETA RAI, Jt. Secy.

NOTE :—The Drugs and Cosmetics Rules, 1945, as amended upto 1-5-1979, is contained in the publication of the Ministry of Health and Family Welfare (Department of Health) containing the Drugs and Cosmetics Acts and the Rules (PDGHS-61), subsequently the said rules have been amended by the

following notifications published in Part II, Section 3(i) of the Gazette of India, namely :—

1. GSR 1241 dated 6-10-1979.
2. GSR 1242 dated 6-10-1979.
3. GSR 1243 dated 6-10-1979.
4. GSR 1231 dated 12-10-1979.
5. GSR 430 dated 19-4-1980.
6. GSR 779 dated 26-7-1980.
7. GSR 540(E) dated 22-9-1980.
8. GSR 680(E) dated 5-12-1980.
9. GSR 681(E) dated 5-12-1980.
10. GSR 682(E) dated 5-12-1980.
11. GSR 27(E) dated 17-1-1981.
12. GSR 478(E) dated 6-8-1981.
13. GSR 62(F) dated 15-2-1982.
14. GSR 462(E) dated 22-6-1982.
15. GSR 510(E) dated 26-7-1982.
16. GSR 13(E) dated 7-1-1983.
17. GSR 318(E) dated 1-5-1984.
18. GSR 331(E) dated 8-5-1984.
19. GSR 460(E) dated 20-6-1984.
20. GSR 487(E) dated 2-7-1984.
21. GSR 89(E) dated 15-2-1985.
22. GSR 788(E) dated 10-10-1985.
23. GSR 17(E) dated 7-1-1986.
24. GSR 1049(E) dated 29-8-1986.
25. GSR 1060(E) dated 5-9-1986.
26. GSR 1115(E) dated 30-9-1986.
27. GSR 71(E) dated 30-1-1987.
28. GSR 576(E) dated 12-6-1987.
29. GSR 626(E) dated 2-7-1987.
30. GSR 792(E) dated 17-9-1987.
31. GSR 371(E) dated 24-3-1988.
32. GSR 675(E) dated 2-6-1988.
33. GSR 676(E) dated 2-6-1988.
34. GSR 677(E) dated 2-6-1988.
35. GSR 681(E) dated 6-6-1988.
36. GSR 735(E) dated 24-6-1988.
37. GSR 813(E) dated 27-7-1988.
38. GSR 944(E) dated 21-9-1989.
39. GSR 43(E) dated 20-1-1989 (Corrigendum)
40. GSR 44(F) dated 20-1-1989 (Corrigendum)
41. GSR 100(F) dated 14-2-1989 (Corrigendum).
42. GSR 443(F) dated 12-4-1989.

